

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Veränderungen der Hämodynamik und des
Gasaustausches am tierexperimentellen
Modell der Schocklunge und Möglichkeiten
zur therapeutischen Beeinflussung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Norbert Suttorp
aus Lüdinghausen

Gießen 1980

**Veränderungen der Hämodynamik und des
Gasaustausches am tierexperimentellen
Modell der Schocklunge und Möglichkeiten
zur therapeutischen Beeinflussung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Norbert Suttrop
aus Lüdinghausen

Gießen 1980



Dekan:	Prof.Dr.Ringleb
Betreuer:	Dr.Wolf
1.Berichterstatter:	Prof.Dr.Neuhof
2.Berichterstatter:	Prof.Dr.Hempelmann

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Allgemeines	1
1.2. Problemstellung	5
2. Methodik	6
2.1. Versuchsmodelle	6
2.1.1. Modell der intermittierenden Mikroembolisation der Pulmonalisstrombahn mittels aggregiertem Humanalbumin	6
2.1.1.1. Basisdaten der Humanalbuminpartikel	6
2.1.1.2. Standardisiertes Modell	7
2.1.2. Modell der steuerbaren Senkung des Herzzeit- volumens mittels Ballonkatheter im rechten Vorhof	9
2.2. Meßmethoden	11
2.2.1. Herzzeitvolumen (HZV)	11
2.2.2. Bestimmung des pulmonalen Shuntanteils des HZV	12
2.2.3. Messung des Mitteldruckes im rechten Ventrikel	13
2.2.4. Hämoglobinbestimmung	13
2.2.5. Blutgas- und Blut-pH-Bestimmung	14
2.2.6. Messung der O_2 -Sättigung	14
2.3. Auswertung und Berechnung	15
2.3.1. Auswertung der Histologie	15
2.3.2. Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstandes	15
2.3.3. Berechnung der A-a DO_2	15
2.3.4. Statistische Berechnungsmethoden	16
2.4. Tiergruppen	17
3. Ergebnisse	19
3.1. Vorbemerkungen	19
3.2. pH	22
3.3. Herzzeitvolumen	27
3.4. Hämoglobin	29
3.5. Rechtsventrikulärer Mitteldruck und pulmonaler Gefäßwiderstand	32
3.6. Pulmonaler Shuntanteil des HZV	35
3.7. p_aO_2	39
3.8. p_aCO_2	43

	Seite
3.9.	A-a DO ₂ 46
3.10.	Überlebenszeit 47
3.11.	Histologie 48
4.	Diskussion 50
4.1.	Modell der Mikroembolisation der Lungenstrom- bahn und Modell der gesteuerten HZV-Reduktion 50
4.1.1.	Hämodynamik 50
4.1.1.1.	Großer Kreislauf 50
4.1.1.2.	Kleiner Kreislauf 51
4.1.1.3.	Todesursache 61
4.1.2.	Gasaustausch 62
4.1.2.1.	Pulmonaler Shuntanteil des HZV 62
4.1.2.2.	Diffusionsstörung 63
4.1.2.3.	Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung 64
4.2.	Therapie mit dl- α -Tocopherol 67
4.3.	Therapie mit Ambroxol (NA 872) 71
4.4.	Therapie mit Methylprednisolon 72
4.5.	Abschlußbetrachtung 74
5.	Zusammenfassung 77
6.	Tabellarischer Anhang 78
7.	Literaturverzeichnis 124

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Die sogenannte Schocklunge als ein Syndrom progredienter respiratorischer Insuffizienz in Folge eines Kreislaufschockes ist ein relativ neues Krankheitsbild in der Medizin. Mit den zunehmenden Möglichkeiten der aktiven Kreislauftherapie und der Behandlung des akuten Nierenversagens ist die respiratorische Insuffizienz an die erste Stelle der Spättodesursachen nach überstandenen Schock getreten (30, 46, 114, 200, 225). Die Letalität beträgt 60 - 80% (2, 226). Die pathogenetischen und funktionellen Zusammenhänge dieses Syndroms sind noch nicht geklärt, daher werden eine Vielzahl unterschiedlicher Bezeichnungen verwendet, z.B. acute respiratory distress syndrome, congestive atelectasis, soldier's lung, hyaline Membranen Syndrom des Erwachsenen, Postperfusionslunge, Posttransfusionslunge, Sauerstofflunge, delayed microembolism syndrome, Schocklunge.

Die klinische Symptomatik zeigt oft einen charakteristischen phasenförmigen Verlauf. Nach dem zum Schock führenden Ereignis folgt in der Regel, wenn auch nicht obligatorisch, eine Latenzperiode von wenigen Stunden bis höchstens drei Tagen. Die sich danach manifestierende Gasaustauschstörung ist charakterisiert durch arterielle Hypoxämie bei zunächst erniedrigtem arteriellen pCO_2 infolge alveolärer Hyperventilation (6, 77, 79). Hypoxämie, gesteigerte Atemarbeit, Tachycardie und als Ausdruck zunehmender globaler pulmonaler Insuffizienz schließlich eine Hyperkapnie machen eine möglichst frühzeitige maschinelle Beatmung notwendig. Jedoch können im Endstadium auch Beatmung mit zunehmenden Beatmungsdrücken und Zufuhr von Sauerstoff in hoher Konzentration die arterielle Hypoxämie und Hyperkapnie nicht mehr ausgleichen. Der Anteil der Totraumventilation kann über 50% betragen (77). Regelmäßig finden sich im Rahmen dieses Syndromes eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes (18, 176, 227, 231) und, oftmals schon vorausgehend, eine generalisierte Hämostasestörung mit Thrombozytenaggregation und disseminierter in-

travasculärer Mikrothrombose (25, 37, 230). Daraus resultierende Kreislaufstörungen führen in Verbindung mit den Gasaustauschstörungen zu einer gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose (6), zu einer Perpetuierung des Schockgeschehens (25) und schließlich zu hypoxischem Herzversagen. Makroskopisch weisen die Lungen in der Regel eine deutlich vermehrte Konsistenz und verminderten Luftgehalt auf. Hämorrhagische Veränderungen zeigen sich besonders im Frühstadium (6, 23). Das histologische Bild weist Zeichen erhöhter Kapillarpermeabilität mit Endothelschäden auf. In allen Fällen finden sich eine Dilatation der Lymphbahnen und ein perivaskuläres und interstitielles Ödem mit deutlicher Verbreiterung der Alveolarsepten. Es treten histiozytäre Zellelemente, polymorphkernige Granulozyten und in seltenen Fällen Erythrozyten in das Gewebe über. Ein intraalveoläres Ödem kann später hyaline Membranen verursachen. Es finden sich zahlreiche atelektatische Bezirke. Die Kapillaren sind oftmals dilatiert und hyperämisch, die Strombahn ist durch Thrombo- und Leukozytenaggregate und Fibrinthromben verlegt. In späteren Stadien treten im Interstitium proliferative Reaktionen auf, die schließlich zu einer interstitiellen Lungenfibrose führen können (23, 68, 77, 136, 138, 139, 140, 165, 167, 171, 206).

Über die pathogenetische Kausalkette dieser Veränderungen gibt es zahlreiche Vermutungen: Mehrere Autoren messen humoralen Mediatoren eine entscheidende Bedeutung als Primärfaktoren zu. Diskutiert werden in diesem Zusammenhang Serotonin, Histamin, Kinine, Prostaglandine, ADP, lysosomale Enzyme aus Leukozyten und andere proteolytische Enzyme (31, 41, 47, 48, 51, 109, 130, 133, 161, 171). Angriffspunkt ist besonders die Gefäßwand der Lungenstrombahn mit resultierenden Veränderungen der Gefäßwandpermeabilität und des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Ebenfalls werden über das autonome Nervensystem vermittelte Einflüsse auf das Lungengewebe in Betracht gezogen (14, 145, 146, 194).

Eine Reihe von Autoren sieht in der Partikelverlegung der Lungenstrombahn mit den daraus resultierenden Perfusionsän-

derungen einen zentralen Mechanismus. Als Substrat dieser Verlegung werden besonders die im Rahmen der Verbrauchskoagulopathie auftretenden Fibrinthromben, Thrombozytenaggregate und auch Leukozytenaggregate genannt (25, 38, 113, 136, 167, 184, 207). Bei der posttraumatischen Fettembolie, die sicherlich in engem pathogenetischen Zusammenhang mit der Schocklunge zu sehen ist (11, 64, 137, 231), treten Fettemboli hinzu.

Eine Thrombozytenaggregation wird bei Schocklungenentwicklung frühzeitig beobachtet (17, 110, 139, 155, 168). In Tierexperimenten sahen MITTERMAYER et al. (138) bei Endotoxinapplikation 5 Minuten nach Versuchsbeginn eine diffuse und massive Verlegung der Lungenkapillaren und -arterien durch reversible Thrombozytenaggregate.

Auch bei Patienten konnten sie dieses Phänomen in den ersten 5 Stunden nach Schockbeginn feststellen (139, 206).

Ob die rein mechanische Blockade durch Thrombozytenaggregate eine ausreichende Erklärung für die Veränderungen im Schocklungengeschehen ist, wird eher verneint (41, 47, 109, 133, 155, 161).

Hinsichtlich der Mikroembolisation durch Fibrinthromben ist bemerkenswert, daß nach Untersuchungen von ARFORS et al. (5) durch gleichzeitige Thrombin- und Tranexamsäureinfusion Veränderungen im Sinne einer Schocklunge hervorgerufen werden. BUSCH et al. (40) zeigten, daß eine Defibrinogenierung durch Reptilase vor derart induzierten Lungenschädigungen schützt. Eine Thrombininfusion allein führt entweder zum akuten Rechtsherzversagen oder zum folgenlosen Überleben der Versuchstiere (217). Überhaupt sieht die Arbeitsgruppe um SALDEEN in der Fibrinolyseinsuffizienz einen sehr wesentlichen Mechanismus in der Schocklungenentstehung. So fanden sie in gezielten Untersuchungen einen spezifischen Fibrinolyseinhibitor (8).

Die Bedeutung einer Mikroembolisierung durch Fibrinthromben für die Ausbildung einer Schocklunge wird unterstrichen durch den positiven Effekt der prophylaktischen Heparin-gabe (22, 38, 42, 66, 96, 113).

Konträr dazu stehen die Befunde von RADEGRAN und OLSSON (161), wonach eine Thrombininfusion auch bei defibrinogenierten Tieren eine pulmonale Hypertension hervorruft. Es scheint physiologischerweise hinreichend Substrat für eine ausgedehnte Mikroembolisierung der Lungenstrombahn vorhanden zu sein. Des weiteren scheinen die Mikroemboli so zeitig aufzutreten, daß sie mehr als ein Epiphänomen darstellen könnten und als entscheidender pathogenetischer Faktor der Schocklungenentwicklung in Betracht gezogen werden müssen. Peroxidierende Substanzen (NO_2 , O_3 , Langzeitexposition gegenüber hohen O_2 -Partialdrücken) rufen ähnliche funktionelle und morphologische Befunde hervor (26, 63, 221), wie sie bei der Schocklunge beobachtet werden. Damit scheint es denkbar, daß peroxidative Veränderungen für die Pathogenese der Schocklunge eine Rolle spielen.

Ähnlich wie bei den pathogenetischen Vorstellungen erheben sich auch auf dem Gebiet der therapeutischen Ansätze mehr ungelöste Fragen, als gesicherte Resultate vorliegen. Unumstritten ist die bereits erwähnte maschinelle Beatmung, wobei der kontrollierten Beatmung mit positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) zur Stabilisierung der Alveolen und Wiedereröffnung atelektatischer Bezirke besondere Bedeutung zukommt. Eine prophylaktische Heparin-gabe scheint von klinischer Relevanz zu sein (22, 38, 42, 66, 96, 113), umstritten bleibt die Wirksamkeit von Proteinaseinhibitoren (86, 124, 152, 208) und von Fibrinolytika (96, 179). Vom Einsatz des Methylprednisolons verspricht man sich einen Schutz der pulmonalen Endstrombahn durch Verhinderung der Freisetzung lysosomaler Enzyme und Mediatoren (3, 98, 129, 149, 191, 198, 224), sowie Verbesserungen des Gasaustausches durch Stimulierung der Surfactantsynthese (58, 115, 163, 209). Eine Stimulierung eben dieser Synthese verspricht man sich ebenfalls vom Metaboliten VIII des Bromhexin (NA 872) (Ambroxol) (54, 123).

1.2. Problemstellung

a) An Hand eines Modelles der Mikroembolisation der Lungenstrombahn von wachen Kaninchen mit inerten Partikeln aus aggregiertem Humanalbumin soll geprüft werden, inwieweit eine primär isolierte Partikelverlegung der Lungenstrombahn pathophysiologische und histologische Veränderungen im Sinne einer Schocklunge auszulösen vermag.

Um den alleinigen Einfluß des hierbei auftretenden Herzzeitvolumenabfalls für pathophysiologische und histologische Veränderungen der Lunge zu überprüfen, wird ein Vergleichsmodell herangezogen. In diesem werden durch Mikroembolisierung hervorgerufene Veränderungen des Herzzeitvolumens imitiert mittels eines Ballonkatheters im rechten Vorhof der Versuchstiere.

b) Am Mikroembolisationsmodell sollen folgende Substanzen hinsichtlich eines Effektes auf pathophysiologische und histologische Veränderungen überprüft werden:

Methylprednisolon

NA 872 (Ambroxol, Metabolit VIII des Bromhexin)

dl- α -Tocopherol als physiologisches Antioxidans.

2. Methodik

2.1. Versuchsmodelle

2.1.1. Modell der intermittierenden Mikroembolisation der Pulmonalisstrombahn mittels aggregierter Humanalbuminpartikel

2.1.1.1. Basisdaten der Humanalbuminpartikel

Die aggregierten Humanalbuminpartikel entsprechen der handelsüblichen Substanz Tecepart^R 1), welche in der Humanmedizin, mit Technetium-99m markiert, zur Lungenperfusionsszintigraphie verwendet wird. Bei der vorliegenden Versuchsreihe wurden nicht markierte Albuminpartikel verwendet.

Sieben Einheiten der verwendeten Charge wurden phasenkontrastmikroskopisch untersucht. Die Auszählung ergab eine Partikel-Anzahl von 712000 $\pm$ 154000 pro mg Substanz. Die mittlere Teilchengrößenverteilung (da die Partikel polymorph und nicht sphärisch sind, wurde der Mittelwert aus dem größten und kleinsten Durchmesser eines jeden Partikels bestimmt) verhält sich wie folgt:

-9,9 um	10 - 19,9 um	20 - 29,9 um	30 - 39,9 um	40 - 49,9 um
10,5 % (3,68)	27,7 % (7,50)	35,9 % (7,97)	18,5 % (4,59)	7,3 % (2,77)

Tab. 2.1.1.1. Mittlere prozentuale Verteilung der Humanalbuminpartikel auf die einzelnen Partikelgrößenintervalle; jeweilige Standardabweichung in Klammern

Für eine Charge mit einer Partikelgröße von 20 - 50 um und einer Anzahl von 400000 bis 800000 pro mg Substanz gilt gemäß

1) Behringwerke AG, Frankfurt, wurden freundlicherweise in der benötigten großen Menge von der Firma zur Verfügung gestellt.

Herstellerangaben: Diese Partikel werden nach intravenöser Injektion in der Lunge verteilt und durch Mikroembolisation angereichert.

Verteilungsuntersuchungen an Ratten zeigten, daß die applizierte Menge sich direkt nach der Injektion annähernd quantitativ in der Lunge befindet. In Blut, Niere und Leber sind die Aktivitäten zu diesem Zeitpunkt kleiner als 1 %. Nach vier Stunden ist der Anteil in der Lunge bei der Ratte auf 60 % gesunken.

Nach verschiedenen Autoren werden diese Partikel mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 6 Stunden aus der Lungenstrombahn eliminiert (13, 16). Eine spontane Desaggregation bei physiologischem pH wird diskutiert oder eine proteolytische Reduktion der Partikelgröße, sodaß sie aus der Strombahn ausgeschwemmt und im RES abgebaut werden können (13, 18).

2.1.1.2. Standardisiertes Modell

2.1.1.2.1. Präparatorische Vorbereitungen

Die Tiere wurden initial mit ca. 15 mg Nembutal^R (= Natriumsalz der 5-Aethyl-5 (1-methylbutyl)-barbitursäure) pro Kilogramm Körpergewicht i.v. leicht narkotisiert; bei Bedarf wurde während der 60 - 90 Minuten dauernden Präparation ca. 5 mg Nembutal^R pro Kilogramm Körpergewicht nachinjiziert.

In zusätzlicher Lokalanästhesie mit ca. 2 ml einer zweiprozentigen Lösung Novocain^R wurde die rechte Vena jugularis freipräpariert und ein PVC-Katheter mit einem Innendurchmesser von 0,6 mm mit Hilfe eines an der Spitze gebogenen Drahtmandrins in den rechten Ventrikel eingeführt. Die Lagekontrolle erfolgte über die Druckregistrierung und am Versuchsende durch Sektion. Ein weiterer Katheter wurde über das mittlere Drittel der linken A. femoralis in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Beide Katheter wurden ständig im Gegenstrom mittels eines Perfusors (Firma Braun, Melsungen) durchspült, wodurch den Tieren insgesamt 6,5 ml Ringerlösung/Std. zugeführt wurde.

Über die rechte A. femoralis wurde eine Thermistorsonde (Yellow Springs Instrument Co., Inc., Ohio) ebenfalls bis in die Aorta abdominalis eingebracht.

2.1.1.2.2. Mikroembolisation und Versuchsablauf

Alle Versuche wurden an wachen, nicht sedierten oder narkotisierten Tieren vorgenommen, um eine medikamentöse Beeinflussung von Kreislauf und Atmung zu vermeiden (65, 193).

90 Minuten nach Beendigung der Präparation befanden sich die Kaninchen im steady state und kamen dann in den Versuch. Die Lungenstrombahn wurde mit Partikeln aus aggregiertem Humanalbumin nach folgendem Modus mikroembolisiert: 2 mg Albuminpartikel wurden in 1 ml Ringerlösung eingebracht, bis zur Ausbildung einer homogenen Suspension geschüttelt und direkt in den rechten Ventrikel injiziert. Im Verlauf der ersten drei Versuchsstunden wurde in regelmäßigen Zeitabständen mittels Einzeldosen von 2 mg eine Partikelmenge von 13,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht zugeführt (1. Infusionszeit genannt). Nach 6, 12 und 18 Versuchsstunden wurde den überlebenden Tieren jeweils 4,05 mg Albumin/kg KG (entsprechend 30 % der Initialdosis) im Verlauf von 2 Stunden nachinjiziert (jeweils 2., 3. und 4. Infusionszeit genannt).

Alle Meßwertbestimmungen (Herzzeitvolumen (HZV), Shuntanteil des HZV, arterielle und venöse Blutgaspartialdrücke, Wasserstoffionenkonzentration, arterielle und venöse Sauerstoffsättigung, Hb) wurden vor und nach den jeweiligen Infusionszeiten vorgenommen.

Bei 5 mikroembolisierten Tieren ohne Therapie erfolgten während der gesamten Versuchszeit halbstündlich HZV-Messungen und kontinuierlich Druckmessungen im rechten Ventrikel. Tiere, die weniger als 2,5 Stunden lebten, wurden nicht berücksichtigt. Die Versuchsdauer war auf maximal 24 Stunden begrenzt und überlebende Tiere wurden durch eine Überdosis Nembutal^R getötet.

Unmittelbar nach dem Tod wurde jedem Tier nach Sternotomie die Lunge entnommen.

2.1.2. Modell der steuerbaren Senkung des HZV mittels Ballonkatheter im rechten Vorhof

Der präparative Unterschied zu den Tieren des Mikroembolisationsmodells bestand darin, daß zusätzlich über die rechte Vena jugularis ein Fogarty^R-Ballonkatheter 5F (Edwards Laboratories, California) in den rechten Vorhof geschoben wurde. Lagekontrolle erfolgte durch kurzfristige submaximale Wasserfüllung des Ballons, was eine HZV-Senkung von ca. 85 % verursacht, die bei isolierter Okklusion der Vena cava superior oder inferior nicht hervorgerufen werden kann. Die korrekte Lage des Katheters wurde bei Sektion jeweils bestätigt. Die im Vergleich zu den anderen Tieren verlängerte Präparationszeit machte bei dieser Tiergruppe eine häufigere Nachinjektion von Nembutal^R nötig.

Der HZV-Verlauf dieser Tiergruppe wurde folgendermaßen gesteuert: Aus Vorversuchen mit 15 mikroembolisierten Tieren ohne Therapie war der Verlauf des Herzzeitvolumens bekannt (siehe HZV-Verlauf, dargestellt in Prozentwerten der Ausgangswerte in Abb. 3.3.F).

Es wurde eine Skala erstellt (Tab. 2.1.2.), die das angestrebte Herzzeitvolumen zu verschiedenen Zeitpunkten vor Versuchsende angibt. Das Herzzeitvolumen wurde prozentual zum Ausgangswert verändert, da die Kaninchen in Ruhe stark differierende Werte aufwiesen.

Std. vor der Tötung	7	6	5	4	3	2	1
% des Ausgangs-HZV	79	77,5	76	74,5	67	60	52,5

Tab. 2.1.2. HZV (in % des Ausgangswertes), welches über einen Zeitraum von 7 Stunden vor Versuchsende durch den Ballonkatheter im rechten Vorhof eingestellt wurde.

Die Einregulierung des HZV erfolgte im Wechselspiel von HZV-Senkung durch genau regulierbare Wasserfüllung des Ballonkatheters und wiederholter HZV-Messung mit einer Ungenauigkeit von 5 ml/kg·min. Zwischen den Einstellungen blieb das HZV über eine Stunde konstant.

2.2. Meßmethoden

2.2.1. Bestimmung des Herzzeitvolumen

Die HZV-Bestimmung erfolgte nach der Thermodilutionsmethode, wobei mit einer effektiven Volumeninjektion von 0,52 ml Ringl^oslösung (10^o bis 15^o C) in den rechten Ventrikel die Bluttemperaturänderung in der Aorta abdominalis mit einer Thermistorsonde gemessen und in zeitlichem Verlauf mit einem 1-Kanalschreiber (Micrograph BD 5) registriert wurde. Das HZV errechnet sich dann wie folgt:

$$\text{HZV} = \frac{k \cdot V_i \cdot (T_b - T_i)}{T \cdot dt}$$

V_i = effektiv injiziertes Volumen

T_b = Ausgangswert der Bluttemperatur

T_i = Temperatur der injizierten Lösung

k = Konstante

T = Temperaturdifferenz

t = Zeit

Die Bluttemperaturdifferenz-Zeitkurve zeigt auf Grund des Rezirkulationseffektes nicht einen einer exponentiellen Funktion entsprechenden Wiederanstieg der Bluttemperatur. Daher wurde nach der Methode von Slama und Piper die Temperaturdifferenz-Zeitfläche bis zum 2/3 Punkt des aufsteigenden Schenkels der maximalen Bluttemperaturänderung elektrisch integriert (Integrator BC 1, Fa. Kipp und Zonen) und mit dem empirisch gewonnenen Proportionalitätsfaktor 1,72 multipliziert (160).

Die Temperaturdifferenz-Zeitfläche wurde für die Tiere des Mikroembolisationsmodelles nach Versuchsende durch Nachfahren mit 1/10 der üblichen Registriergeschwindigkeit bestimmt. Dieses Vorgehen war bei den Versuchstieren mit kontrollierter HZV-Reduktion, bei denen eine schnelle Einregulierung des HZV nötig war, rein zeitlich nicht möglich. Daher wurde unter Mitbenutzung einer 2/3 - 3/3-Skala eine zeitsynchrone Integra-

tion der Bluttemperaturänderung-Zeitkurve vorgenommen, wobei durch ein speziell erstelltes Programm für einen HP-65-Rechner das HZV sogleich errechnet werden konnte.

Ein Vergleich beider Verfahren, durchgeführt bei 25 Messungen, zeigte eine durchschnittliche Abweichung von $3,0\% \pm 2,95$, eine Ungenauigkeit, die aber durch die mehrmalige Überprüfung des eingestellten HZV eingeschränkt wurde.

2.2.2. Bestimmung des pulmonalen Shuntanteils des HZV

Bei allen Versuchstieren wurde der pulmonale Shuntanteil des HZV bestimmt. Dazu wurde ihnen eine 2,5 Liter fassende Plastikhaube über den Kopf gestülpt, und diese am Hals nicht verschließend befestigt. Reiner Sauerstoff (3 Liter/min) durchströmte die Haube. Da bei der Shuntmessung der arterielle pCO_2 in der gleichen Höhe lag wie kurz vor Beginn der Messung (pCO_2 direkt vor Shuntmessung $21,82 \pm 3,93$ mmHg; pCO_2 bei Shuntmessung $22,02 \pm 4,63$ mmHg), muß man schließen, daß der Flow durch die Plastikhaube ausreichend hoch ist, so daß keine Rückatmung von Kohlendioxid oder N_2 erfolgt.

Im Gegensatz zu anderen Autoren (30, 170, 229), die zur Shuntbestimmung beim Menschen über 20 Minuten reinen Sauerstoff gaben, erhielten in der vorliegenden Versuchsreihe die Tiere 10 Minuten lang reinen Sauerstoff; ebenso verfahren SCHWARTZ et al. (185) bei Hunden. Diese zehnminütige Atmung reinen Sauerstoffs muß als ausreichend angesehen werden, weil auf Grund der höheren Atemfrequenz der Kaninchen (Normalwert 91 ± 25 /min) im Vergleich zu Menschen die Auswaschung der Alveolen schneller erfolgt. Kaninchen haben eine gegenüber Menschen erhöhte alveoläre Ventilation, daher wird die hohe Atemfrequenz nicht völlig durch ein geringeres Atemzugvolumen egalisiert.

10 Kontrollmessungen zeigten bei 20-minütiger Gabe von 100 % O_2 den Shuntanteil des HZV in gleicher Höhe wie bei der Messung nach 10 Minuten. Blutproben wurden aus der Aorta abdominalis und aus dem rechten Ventrikel entnommen; die Blutgasbestimmung erfolgte sogleich.

Der Shuntanteil des HZV wurde nach folgender üblicher Formel berechnet:

$$\dot{Q}_s / \dot{Q}_t = \frac{C_c - C_a}{C_c - C_{\bar{v}}} = \frac{(P_A - P_a) \cdot 0,0031}{(C_a - C_{\bar{v}}) + (P_A - P_a) \cdot 0,0031}$$

$\dot{Q}_s / \dot{Q}_t$ = Shuntanteil des HZV

C = Sauerstoffgehalt (ml/100 ml Blut)

c = pulmonal-kapillär

a = arteriell

A = alveolär

$\bar{v}$ = gemischt venös

P = Partialdruck

$$0,0031 = \frac{\text{ml physikalisch gelösten Sauerstoff}}{100 \text{ ml Blut} \cdot pO_2 \text{ von 1 mm Hg}}$$

2.2.3. Messung des Mitteldruckes im rechten Ventrikel

Die Messung und Registrierung der Druckwerte in der rechten Herzkammer erfolgte mit Hilfe eines Statham pressure transducer (model P 23 Db der Statham Laboratories Inc., Hato Rey, Puerto Rico) in Verbindung mit einem Elektromanometer vom Typ MA 88K und einem Registriergerät (Helcoscriptor^R He-86, Firma Hellige, Freiburg).

Bei sämtlichen Versuchstieren wurde zur Lagekontrolle des Katheters der Druck im rechten Ventrikel bestimmt. Eine kontinuierliche Aufzeichnung dieses Parameters konnte auf Grund versuchstechnischer Bedingungen (wache Kaninchen mit relativ großem Bewegungsfreiraum) nur bei 5 mikroembolisierten Tieren ohne Therapie stattfinden.

2.2.4. Bestimmung der Hämoglobinkonzentration

Sie erfolgte nach der Hämiglobincyanidmethode (20) durch photometrische Bestimmung mit einem Eppendorf-Photometer bei 546 nm.

2.2.5. Bestimmung der Blutgase und des Blut-pH

PO_2 , pCO_2 und pH wurden mit Elektroden nach GLEICHMANN und LÜBBERS (78) und mit dem Combitest Mark II (Godard/Bilthoven, Holland) gemessen.

Jede Messung wurde zweifach, bei Differenz der Werte um mehr als 5 %, dreifach durchgeführt.

2.2.6. Messung der Sauerstoffsättigung

Die Messung der arteriellen und venösen O_2 -Sättigung erfolgte mit einem Spectrophotometer (Reflection Oximeter-American Optical Comp./Bedford).

2.3. Auswertung und Berechnung

2.3.1. Auswertung der Histologie

Die histologischen Untersuchungen wurden von Herrn Professor Dr. Ch. Mittermayer (Pathologisches Institut der Universität Freiburg) vorgenommen. Fixierung der Lungen in Formalin; Färbung mit Hämatoxylin und PAS.

2.3.2. Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstandes

Um mit der Katheterspitze in die A. pulmonalis zu gelangen, waren oft mehrere Platzierungsversuche nötig. Dabei eventuell verursachte Schädigungen, z.B. Pulmonalklappenläsion, hätten die Vergleichbarkeit der im Druck überwachten zu den restlichen mikroembolisierten Tieren ohne Therapie mindern können. Aus diesem Grunde wurde der Katheter nur im rechten Ventrikel platziert und der Mitteldruck dort bestimmt. Der linksatriale Mitteldruck wurde als konstant 0 mm Hg angenommen.

Beide Druckwerte stellen Abweichungen von einer lege artis bestimmten Druckdifferenz über der Lungenstrombahn dar. Ein Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes wird unter diesen Bedingungen im zu geringen Ausmaß erfaßt, da der rechtsventrikuläre diastolische Druckwert gegen Null geht. In gleicher Weise wirkt sich ein als konstant angesehener, durch Mikroembolisation der Lungenstrombahn aber eher abnehmender linksatrialer Mitteldruck aus.

2.3.3. Berechnung der A-a DO₂

Die alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz wurde auf dem HP-65-Rechner mit dem Programm Med 1-18 A aus dem Medical Pac 1 unter Verwendung einer von WEST angegebenen Gleichung berechnet (216):

$$P_{A}O_2 = P_{I}O_2 - \frac{P_aCO_2}{R_Q} + \frac{P_{I}O_2}{760} \cdot P_aCO_2 \cdot \frac{1 - R_Q}{R_Q}$$

$P_{I}O_2$ = Sauerstoffpartialdruck der in die Alveole inspirierten Luft

P_AO_2 = intraalveolärer Sauerstoffpartialdruck nach Gasaustausch

P_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck

P_aCO_2 = arterieller Kohlendioxidpartialdruck

$$R_Q = \frac{VCO_2 \text{ (ml/min STPD)}}{\dot{V}O_2 \text{ (ml/min STPD)}}$$

$P_{I}O_2$ wurde konstant als 150 mm Hg eingegeben, der respiratorische Quotient als konstant 0,95 angesehen. Der R_Q beträgt bei Kaninchen unter Ruhebedingungen 0,8 - 0,85, er kann aber kurzfristig über 1 steigen und im Schock Werte bis 1,3 (158) erreichen. Ein zunehmender R_Q ist mit einer vergrößerten A-a DO_2 verbunden. Die Zunahme der A-a DO_2 bei den mikroembolisierten Tieren ohne und mit Therapie wird aus diesem Grunde bei einem als konstant angenommenen R_Q eher zu gering berechnet.

2.3.4. Statistische Berechnungsmethoden

Der statistische Vergleich der verschiedenen Versuchstiergruppen hinsichtlich der untersuchten Parameter erfolgte mittels einfacher und zweifacher Varianzanalyse.

2.4. Tiergruppen

Für die Tiergruppen 1 - 7 gelten alle unter 2.1.1.2. angegebenen Bedingungen (präparatorische Vorbereitungen, Versuchsablauf) der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie; an dieser Stelle sind nur Modifikationen und Ergänzungen vermerkt.

GRUPPE 1 = Kontrolltiere

Diese Tiere ($n = 14$; $2,06 \pm 0,26$ kg) wurden nicht mit Humanalbuminpartikel mikroembolisiert. Sie erhielten nur im gleichen Injektionsmodus ein entsprechendes Volumen Ringerlösung. Die Versuchsdauer war für diese Tiere auf Zeitpunkte zwischen 4 und 24 Stunden terminiert, um vergleichbare Befunde der Histologie und des Verhaltens der Oberflächenspannung der Lungen zu den anderen Versuchstieren zu erhalten, die zwischen 2 1/2 und 24 Stunden nach Versuchsbeginn starben bzw. nach 24 Stunden getötet wurden. Die mittlere Überlebenszeit der Kontrolltiergruppe beträgt 10 Stunden 12 Minuten.

GRUPPE 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie

Diese Tiere ($n = 31$; $2,13 \pm 0,34$ kg) wurden entsprechend dem unter 2.1.1.2. angegebenen Modus mikroembolisiert.

GRUPPE 3 = mit NA 872 (Ambroxol)¹⁾ therapierte Tiere.

Diese Tiere ($n = 15$; $2,11 \pm 0,21$ kg) erhielten zusätzlich die Testsubstanz NA 872 der Firma Thomae GmbH entsprechend vorliegenden Untersuchungen für Akutversuche in einer Dosis von 10 mg/kg KG i.v. eine Stunde vor Versuchsbeginn; außerdem wurde vor jeder weiteren Infusion von aggregiertem Humanalbumin die halbe Anfangsdosis nachinjiziert.

GRUPPE 4 = Mit Methylprednisolon therapierte Tiere

In dieser Tiergruppe ($n = 19$; $2,09 \pm 0,19$ kg) wurde zusätzlich Natrium-6-Methylprednisolon-hemisuccinat (Urbason^R soluble) in einer Dosierung von 30 mg/kg KG i.v. eine Stunde vor Versuchsbeginn appliziert. Außerdem erfolgte vor jeder weiteren Infusion von aggregiertem Humanalbumin eine zu-

1) jetzt unter dem Namen Mucosolvan^R im Handel

sätzliche Injektion der halben Anfangsdosis.

GRUPPE 5 = mit α -Tocopherol therapierte Tiere

Bei dieser Tiergruppe ($n = 14$; $1,96 \pm 0,22$ kg) erfolgte zusätzlich die Applikation des dl- α -Tocopherols in einer Dosis von 50 mg/kg Kg gelöst in 5 ml Pflanzenöl mittels Magensonde jeweils 20 bis 24 Stunden vor und direkt 1 Stunde vor Versuchsbeginn.

GRUPPE 6 = Tocopherolkontrollgruppe

Diese Tiere ($n = 9$; $2,00 \pm 0,26$ kg) erhielten im gleichen Modus lediglich das Pflanzenöl ohne Zusatz von dl- α -Tocopherol.

GRUPPE 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

Bei diesen Tieren ($n = 8$; $2,17 \pm 0,29$ kg) wurde nach dem unter 2.1.2. angegebenen Verfahren das HZV kontrolliert reduziert. Die mittlere Überlebenszeit dieser Gruppe beträgt 7 Stunden 30 Minuten.

15 mikroembolisierte Tiere ohne Therapie und die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion wurden ohne Randomisierung untersucht.

Die Gruppenzuordnung aller anderen Tiere erfolgte durch Randomisierung.

Die Ergebnisse der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie aus dem Vorversuch unterscheiden sich nicht signifikant von den Ergebnissen dieser Tiergruppe im randomisierten Versuch und wurden daher zu dieser Gruppe hinzugefügt. Gruppe 2 besteht demnach aus zwei identischen Teilkollektiven mit einer Gesamttieranzahl von 31.

3. Ergebnisse

3.1. Vorbemerkungen

Die Darstellung des Verlaufes eines Parameters bei einer Tiergruppe ab Versuchsbeginn durch Mittelwertbildung der Meßdaten zu bestimmten Zeitpunkten ist wegen der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Versuchstiere schwer interpretierbar. Um die Tiere in einer vergleichbareren Reaktionsphase zu erfassen, wurde daher zusätzlich eine Auflistung der Meßdaten in Zeit-vor-Tod vorgenommen. Hierbei blieben die Ausgangswerte der Tiere unberücksichtigt.

Stellt man die Daten ab Versuchsbeginn dar, überlagern wiederum die prämortalen Meßdaten frühzeitig sterbender Versuchstiere die Verlaufsdarstellung. Daher bleiben bei Betrachtung der Meßdaten ab Versuchsbeginn Werte, die 2,5 Stunden direkt vor dem Tod ermittelt wurden, unberücksichtigt. Bei dieser Darstellungsform werden Daten von 0 bis 8 Stunden nach Versuchsbeginn präsentiert. Bis zu diesem Zeitpunkt liegt in der Regel bei allen Parametern eine ausreichende Anzahl von Meßdaten vor.

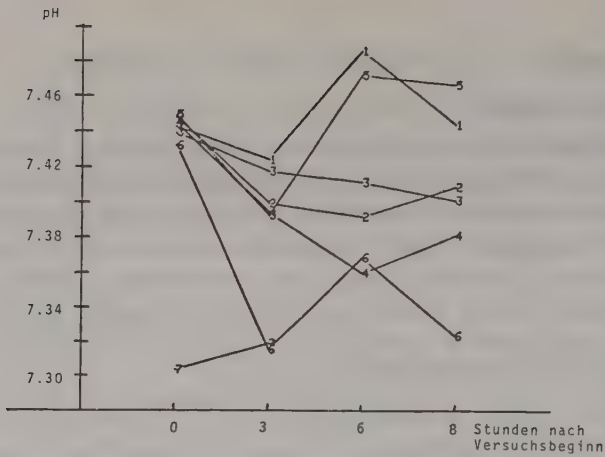


Abb. 3.2.A

pH art.: Verlauf dieses Parameters
während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

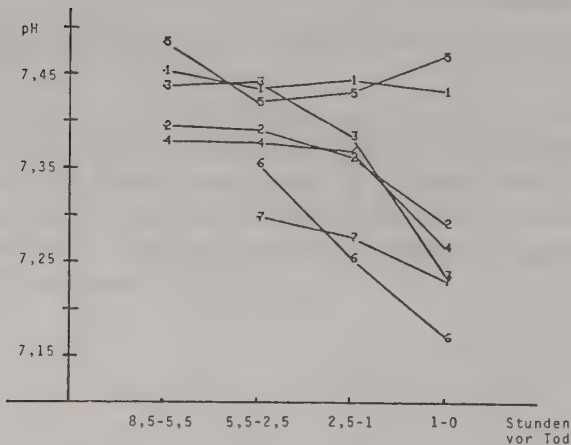


Abb. 3.2.B

pH art.: Verlauf dieses Parameters
während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

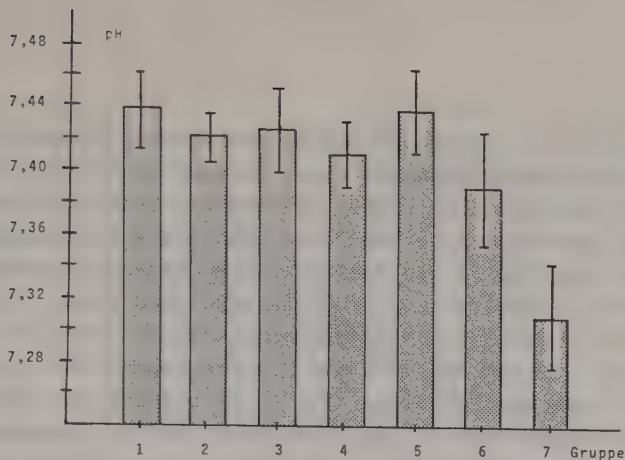


Abb.3.2.C:

pH art.: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
dieses Parameters während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

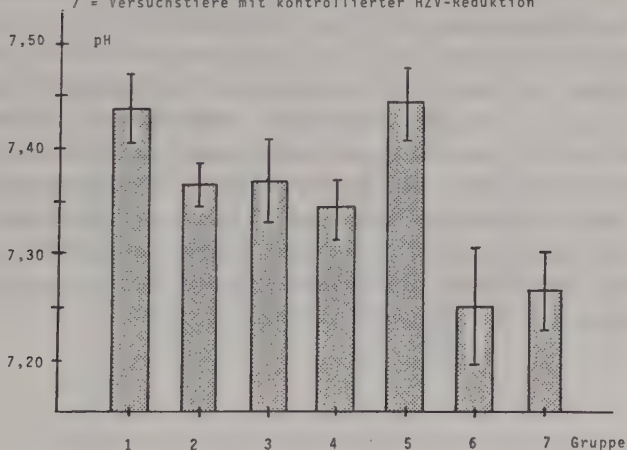


Abb. 3.2.D:

pH art.: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
dieses Parameters während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

3.2. pH

Abgesehen von der Tiergruppe mit kontrollierter HZV-Reduktion beginnen alle Tiergruppen mit einem pH-Wert von $7,44 \pm 0,039$. Der pH der Kontrolltiere bleibt während des Versuches konstant. Die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie hingegen weisen im Vergleich zu den Kontrolltieren einen signifikanten ($p < 0,01$) pH-Abfall auf, und sie erreichen in der letzten Stunde vor dem Tod einen durchschnittlichen Wert von $7,29 \pm 0,09$. Die mit Ambroxol und mit Methylprednisolon behandelten Tiere unterscheiden sich nicht signifikant von den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie. Die mit Tocopherol behandelte Gruppe wird jedoch signifikant ($p < 0,05$) weniger azidotisch, sie unterscheidet sich statistisch nicht von den Kontrolltieren.

Die Tocopherolkontrollgruppe wird aus unbekannten Gründen signifikant ($p < 0,01$) azidotischer als die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie.

Die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion kommen gegenüber den anderen Tiergruppen mit einem hochsignifikant ($p < 0,001$) niedrigeren pH-Wert von $7,30 \pm 0,09$ in den Versuch. In der letzten Stunde vor dem Tod erreichen sie durchschnittliche Werte von $7,23 \pm 0,15$. Der niedrigere Ausgangswert dieser Gruppe muß erklärt werden durch einen noch nicht erreichten steady state. Die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion gelangten, wie alle anderen Gruppen, 90 Minuten nach Präparationsende in den Versuch. Diese Zeitspanne war offenbar für den Großteil der Tiere, die wegen längerer operativer Vorbereitungen mehr Narkotikum erhielten, zu kurz.

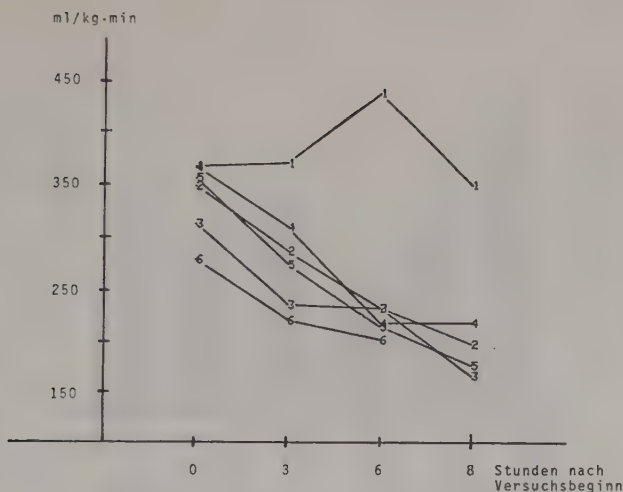


Abb. 3.3.A

HZV-Verlauf dieses Parameters
während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe

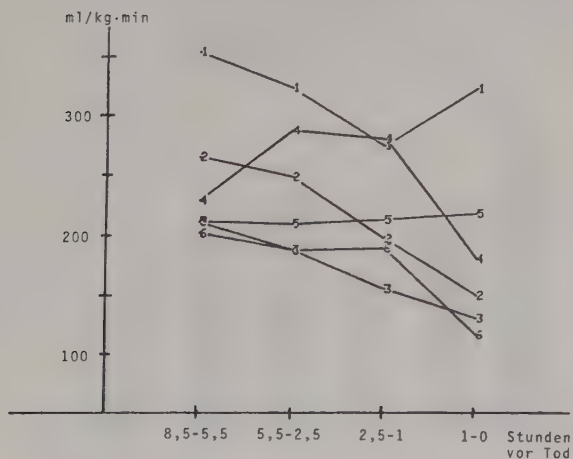


Abb. 3.3.B

HZV-Verlauf dieses Parameters
während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe

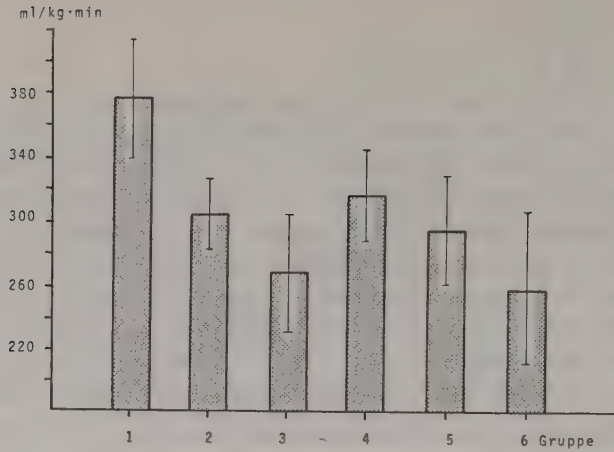


Abb. 3.3.C

HZV: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
dieses Parameters während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe

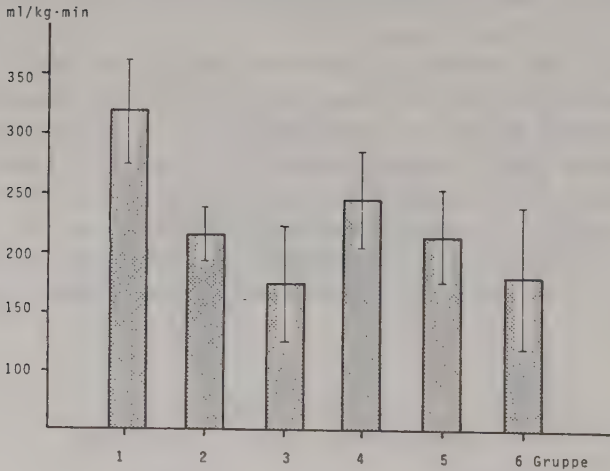


Abb. 3.3.D

HZV: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
dieses Parameters während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe

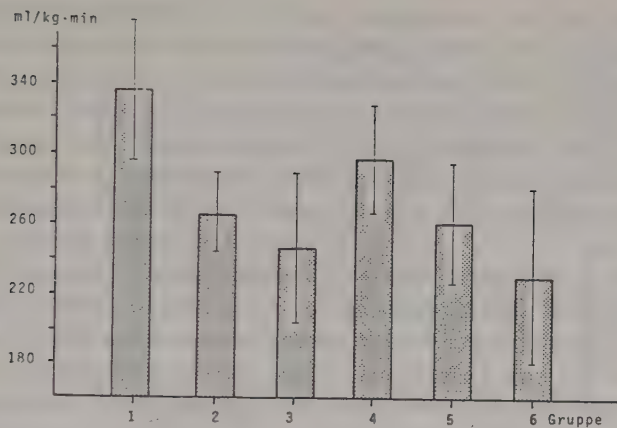


Abb. 3.3.E

HZV; Zugrundegelegt sind alle Daten über die gesamte Lebensdauer der Versuchstiere.

Mittelwert und 95 % Konfidenzintervall.

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe

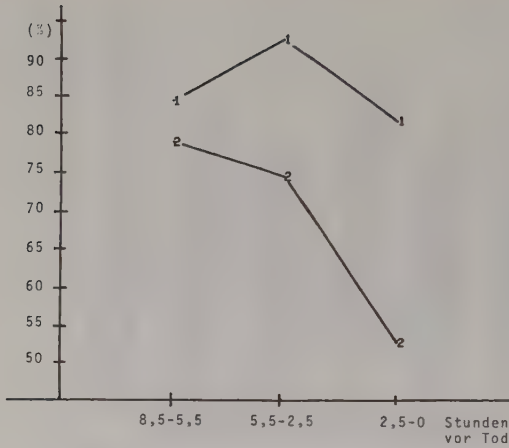


Abb. 3.3.F

HZV: Verlauf des HZV in Prozent des Ausgangswertes für die beiden genannten Gruppen während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
(Ausgangswert des HZV = $367,4 \text{ ml/kg} \cdot \text{min} \pm 27,4$)
2 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion
(Ausgangswert des HZV = $289,5 \text{ ml/kg} \cdot \text{min} \pm 59,1$)

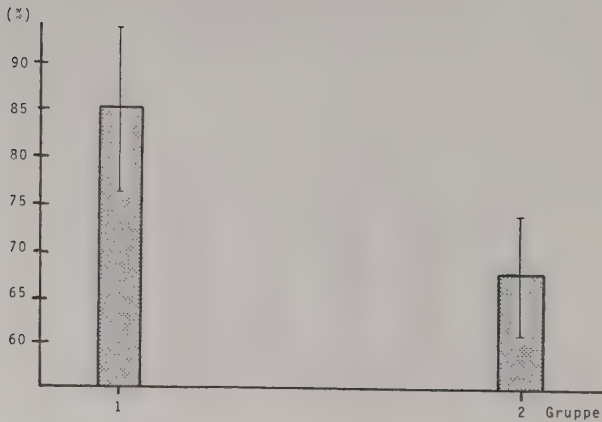


Abb. 3.3.G

HZV: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall des HZV in Prozent des Ausgangswertes für die beiden genannten Gruppen während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
(Ausgangswert des HZV = $367,4 \text{ ml/kg} \cdot \text{min} \pm 27,4$)
2 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion
(Ausgangswert des HZV = $289,5 \text{ ml/kg} \cdot \text{min} \pm 59,1$)

3.3. Herzzeitvolumen

Die Versuchstiergruppen beginnen (abgesehen von der Gruppe mit kontrollierter HZV-Reduktion) mit einem mittleren HZV von $349,3 \text{ ml/kg} \cdot \text{min} \pm 77,3$. Die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie erfahren im Versuch einen im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikanten ($p < 0,01$) HZV-Abfall. Bereits zu Ende der ersten Partikelinfusion besteht ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den mikroembolisierten Tieren und den Kontrolltieren.

Die mit Ambroxol, Methylprednisolon und Tocopherol behandelten Tiere unterscheiden sich im Herzzeitvolumen nicht signifikant von den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie.

Für die mit Methylprednisolon therapierten Tiere (Gruppe 4) bleibt jedoch festzuhalten, daß ihr HZV, wenn auch nicht signifikant, im Mittel um ca. $30 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}$ höher liegt als bei der mikroembolisierten Tiergruppe ohne Therapie (Gruppe 2).

(Gruppe 4: Mittelwert $297 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}$; Standardabweichung des Mittelwertes $15,8$. Gruppe 2: Mittelwert $265 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}$; Standardabweichung des Mittelwertes $11,58$).

Der Ausgangswert des Herzzeitvolumens der Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion beträgt $289,5 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}$ (Standardabweichung $59,1$) und ist damit signifikant ($p < 0,05$) niedriger als das der übrigen Versuchstiergruppen. Dieses ist begründet durch den relativ dicken Fogarty^R-Katheter, der offenbar schon im ungeblähten Zustand den Blutstrom zum rechten Ventrikel reduziert.

Der weitere HZV-Verlauf dieser Tiergruppe wurde durch den Ballonkatheter im rechten Vorhof reguliert.

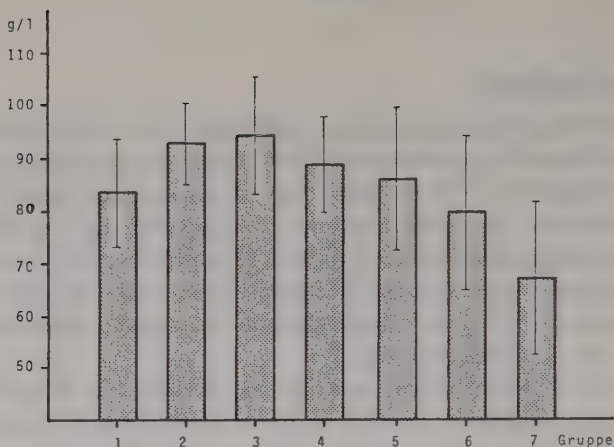


Abb. 3.4.A

Hb - Ausgangskonzentrationen;

Mittelwert und 95% Konfidenzintervall;

1 = Kontrolltiergruppe

2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie

3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere

4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere

5 = mit Tocopherol therapierte Tiere

6 = Tocopherolkontrolltiergruppe

7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

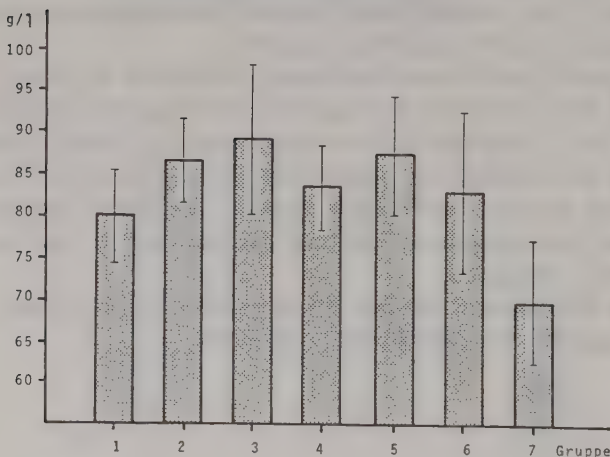


Abb. 3.4.B

Mittlere Hb-Werte über die gesamte Lebensdauer der Versuchstiere;

Mittelwert und 95% Konfidenzintervall;

1 = Kontrolltiergruppe

2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie

3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere

4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere

5 = mit Tocopherol therapierte Tiere

6 = Tocopherolkontrolltiergruppe

7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

3.4. Hämoglobinkonzentration

Die Hb-Ausgangswerte liegen für alle Gruppen (ohne Gruppe 7) im Mittel bei 8,85 g/100 ml $\pm$ 1,96; die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion (Gruppe 7) weisen schon zu Versuchsanfang eine signifikant ($p < 0,01$) geringere Hb-Konzentration von 6,69 g/100 ml $\pm$ 1,71 auf. Die mittlere Hämoglobinkonzentration liegt bei den verschiedenen Gruppen über die gesamte Versuchszeit jeweils geringfügig höher bzw. tiefer als die Hb-Ausgangskonzentrationen. Die Zwei-Weg-Varianzanalyse zeigt einen hochsignifikant ($p < 0,001$) bzw. signifikant ($p < 0,05$) geringeren Hb-Wert für Gruppe 7 im Vergleich zu den Kontrolltieren und zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie an.

Der niedrigere Hb-Wert der Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion muß auf den Blutverlust der verlängerten Präparation und auf die Hämodilution durch die häufigen HZV-Bestimmungen zurückgeführt werden.

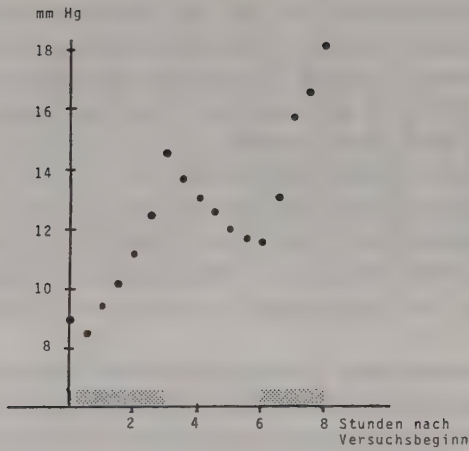


Abb. 3.5.A

Mittlerer rechtsventrikulärer Druck der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie.

■ = Mikroembolisierung

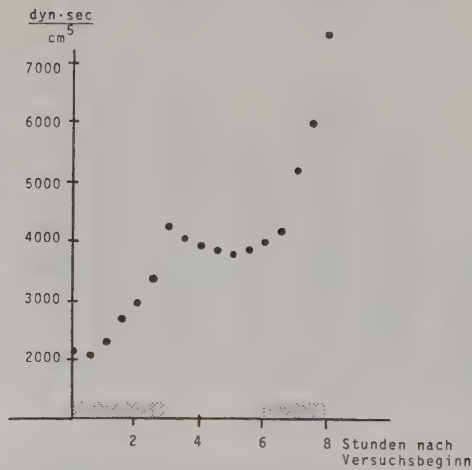


Abb. 3.5.B

Mittlerer pulmonaler Gefäßwiderstand der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie.

■ = Mikroembolisierung

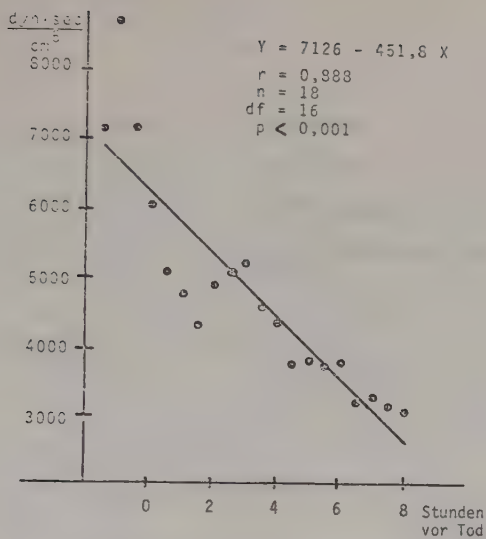


Abb. 3.5.D

Mittlerer pulmonaler Gefäßwiderstand der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie

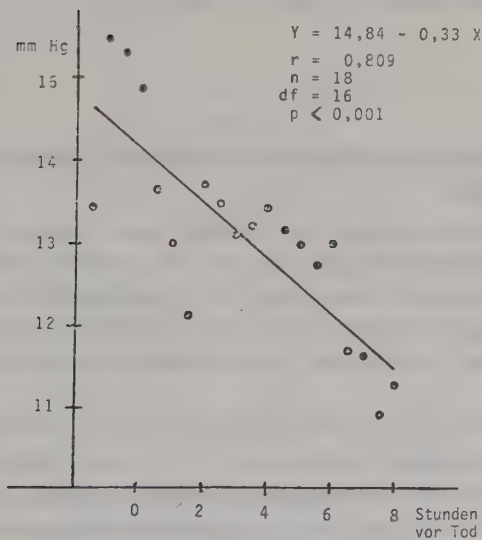


Abb. 3.5.C

Mittlerer rechtsventrikulärer Druck der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie

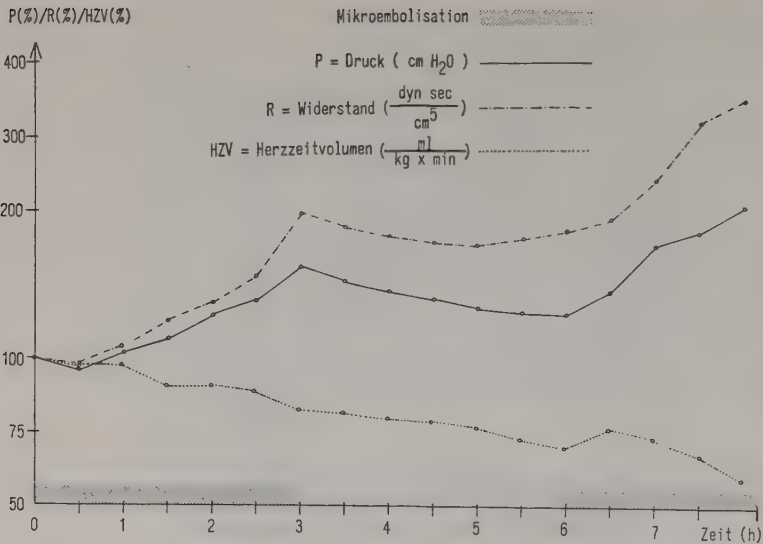


Abb. 3.5.E Verhalten des rechtsventrikulären Mitteldruckes, des Herzzeitvolumens und des pulmonalen Gefäßwiderstandes der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie (n = 5). Darstellung in Relativwerten.

3.5. Rechtsventrikulärer Mitteldruck und pulmonaler Gefäßwiderstand

Bei fünf mikroembolisierten Tieren ohne Therapie wurden halbstündlich das Herzzeitvolumen und der rechtsventrikuläre Mitteldruck bestimmt. Diese fünf Tiere unterscheiden sich bei Vergleich aller anderen Parameter zu keinem Zeitpunkt signifikant von den restlichen 26 mikroembolisierten Tieren ohne Therapie.

Der Mitteldruck im rechten Ventrikel bzw. der Widerstand in der Lungenstrombahn nehmen auf 200 % bzw. 350 % des Ausgangswertes zu. Analysiert man das Verhalten dieser beiden Parameter nach Zeit vor dem Tod, läßt sich eine kontinuierliche Zunahme des rechtsventrikulären Mitteldruckes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes feststellen ($p < 0,001$).

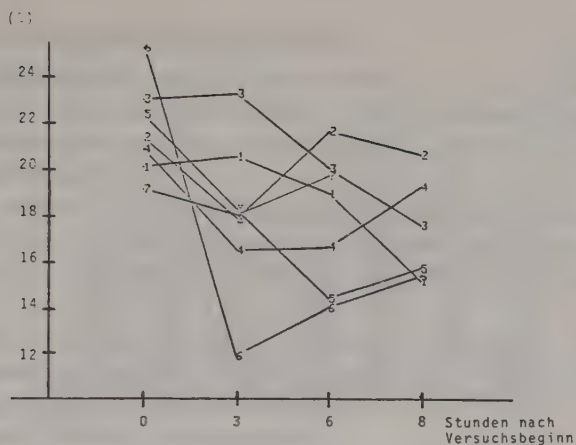


Abb. 3.6.A

Shuntanteil des HZV:Verlauf dieses Parameters
während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

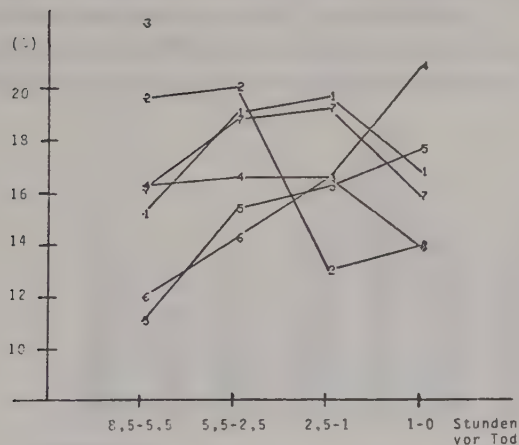


Abb. 3.6.B

Shuntanteil des HZV:Verlauf dieses Parameters
während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

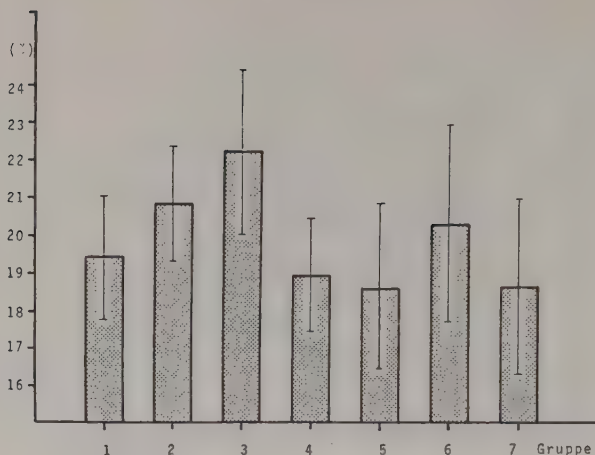


Abb. 3.6.C

Shuntanteil des HZV: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall dieses Parameters während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

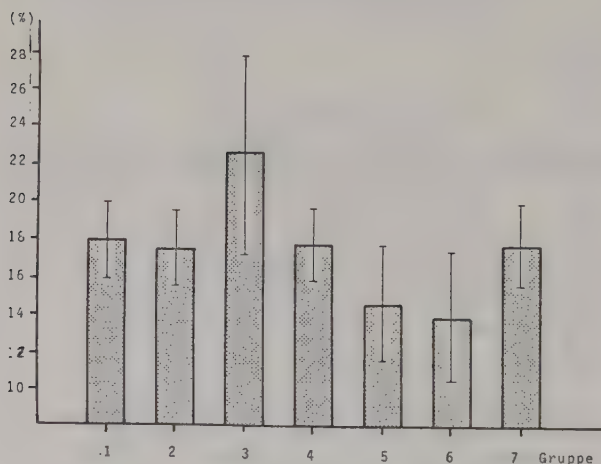


Abb. 3.6.D

Shuntanteil des HZV: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall dieses Parameters während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

3.6. Pulmonaler Shuntanteil des HZV

Alle Tiergruppen weisen zu Versuchsbeginn einen durchschnittlichen Shuntanteil des HZV von $21,41 \% \pm 4,85$ auf. Zwischen den einzelnen Gruppen unterscheidet sich der Ausgangswert nicht signifikant.

Zwischen Kontrolltieren und mikroembolisierten Tieren ohne Therapie sowie zwischen diesen und den restlichen Gruppen tritt während des Versuches kein signifikanter Unterschied auf.

Während des Versuches kommt es bei allen Gruppen zu einer leichten Reduzierung des Shuntvolumens. Die Daten in der letzten Lebensstunde liegen im Durchschnitt aller Gruppen $4,7 \% \pm 4,04$ tiefer als die Ausgangswerte.

Während der Phase der ersten Partikelinfusion zeichnet sich im Mittel eine Shunterniedrigung ab (Mittelwert $21,41 \%$, Standardabweichung des Mittelwertes $0,497$ für Vorinfusionswerte und $18,25 \% \pm 0,729$ für Werte am Ende der ersten Infusionsperiode 3 Stunden nach Versuchsbeginn). Der statistische Vergleich zeigt für die beiden genannten Zeitpunkte einen hochsignifikanten ($p < 0,001$) Unterschied.

In der darauf folgenden Phase ohne Mikroembolisation zeigt der Shuntanteil des HZV eine zunehmende Tendenz.

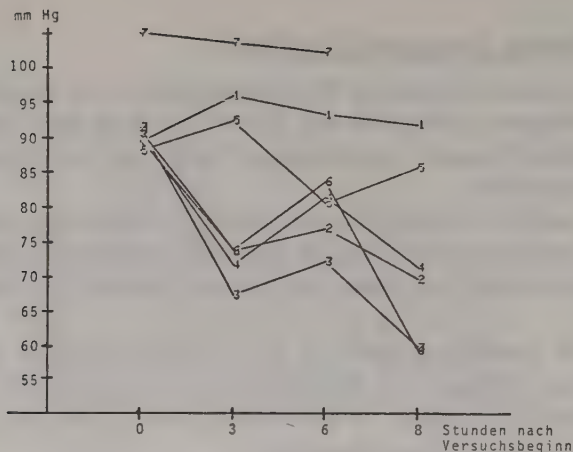


Abb. 3.7.A

p_aO₂: Verlauf dieses Parameters
während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

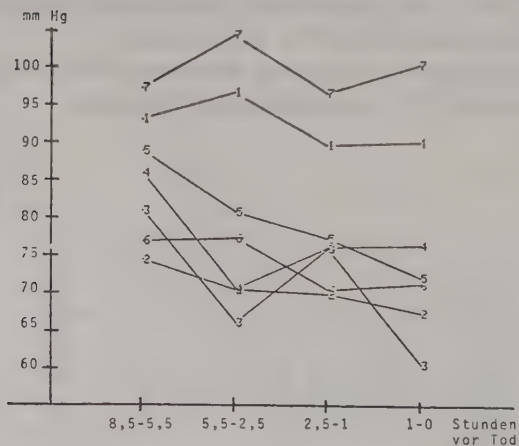


Abb. 3.7.B

p_aO₂: Verlauf dieses Parameters
während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

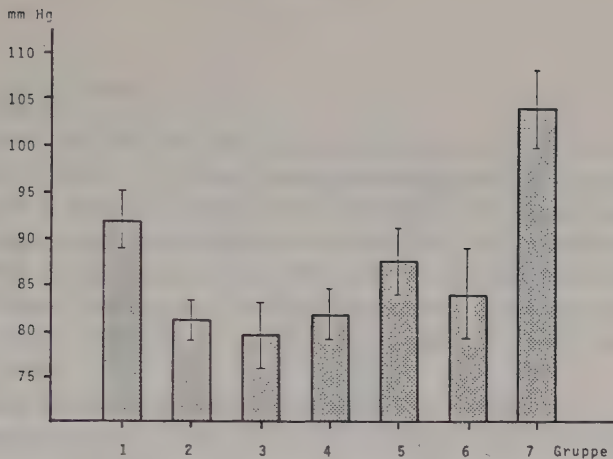


Abb. 3.7.C

pO₂: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
a₂ dieses Parameters während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

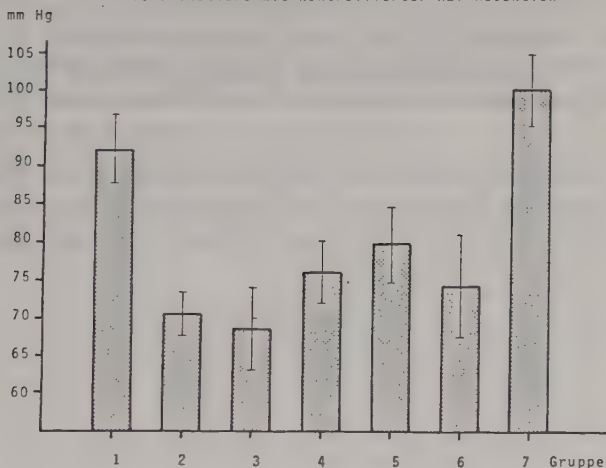


Abb. 3.7.D

pO₂: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
a₂ dieses Parameters während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

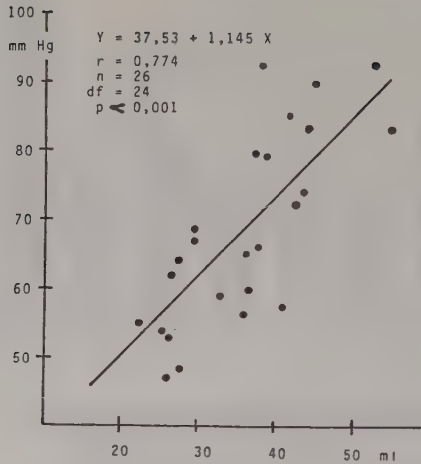


Abb. 3.7.E

Korrelation zwischen dem maximalen Luftvolumen, welches bei einem konstantem Maximaldruck von 35 cm H₂O in die postmortal isolierten Lungen insuffliert werden kann (korrigiert über das Körpergewicht der Tiere ;Oberflächenspannungsauswertungsmethode $V_{\max}/\text{kg}$) (X-Achse) und dem mittleren arteriellen pO_2 über die gesamte Lebensdauer (Y-Achse) der Kontrolltiere und der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie.

3.7. pO₂ arteriell (P_aO₂)

Die Tiere aller Gruppen (ohne Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion) kommen mit einem durchschnittlichen P_aO₂-Ausgangswert von 89,8 mm Hg $\pm$ 5,98 in den Versuch. Die Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion hyperventilieren auf Grund der initial schon bestehenden Azidose (3.2.) und unterscheiden sich daher schon vor Versuchsbeginn von den Kontrolltieren hochsignifikant ($p < 0,001$) mit einem p_aO₂-Wert von 105,1 mm Hg $\pm$ 11,87.

Während des Versuches bleibt der p_aO₂ von Kontrolltieren und Tieren mit kontrollierter HZV-Reduktion konstant. Die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie fallen hingegen hochsignifikant ($p < 0,001$) zu den Kontrolltieren ab und weisen in den letzten 5,5 Stunden vor dem Tod p_aO₂-Werte von unter 70 mm Hg auf.

Im Vergleich zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie zeigen die mit Tocopherol und die mit Methylprednisolon behandelten Tiere einen hochsignifikant ($p < 0,001$) bzw. signifikant ($p < 0,05$) höheren arteriellen pO₂. Die mit Ambroxol therapierten Tiere und die Tocopherolkontrollgruppe unterscheiden sich nicht signifikant von den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie.

Während der Partikelinfusion sinkt der Sauerstoffpartialdruck ab, im Intervall ohne Partikelinfusion bleibt der p_aO₂ gleich oder steigt sogar an (Tab. 3.7.a).

	Zeitpkt. 1 0 Std.	Zeitpkt. 2 3 Std.	Zeitpkt. 3 6 Std.	Zeitpkt. 4 8 Std.	Zeitpkt. 5 12 Std.
$p_{aO_2} \bar{x}$	91,2	76,7	78,6	69,3	77,9
s_x	4,6 %	5,7 %	12,5 %	7,0 %	11,8 %
n	8	7	8	5	6

$p_{aO_2} \bar{x}$ = mittlerer arterieller pO_2

s_x = Standardabweichung, n = Anzahl der Meßdaten

Zeitpkt. = Zeitpunkt, wobei die Zeit angegeben ist in Stunden ab Versuchsbeginn

Tab. 3.7.a p_{aO_2} -Verhalten der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie über einen Zeitraum von 12 Stunden. Um den Effekt zwischenzeitlich sterbender Tiere zu eliminieren, sind nur Tiere mit einer Mindestüberlebensdauer von 12 Stunden berücksichtigt.

Vergleicht man die Kontrolltiere mit den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie, korrelieren die Ergebnisse der Oberflächenspannungs-Auswertungsmethoden (dargestellt für die Methode $V_{max/kg}$ (Siehe Dissertation W. Seeger)), mit den mittleren p_{aO_2} -Werten über die gesamte Versuchszeit ($r = 0,7735$, $n = 26$, $df = 24$) mit $p < 0,001$ hochsignifikant (Abb. 3.7.E). Somit ist anzunehmen, daß sich Veränderungen der Oberflächenspannungsverhältnisse in der Lunge über eine ventilatorische Verteilungsstörung auf den p_{aO_2} auswirken.

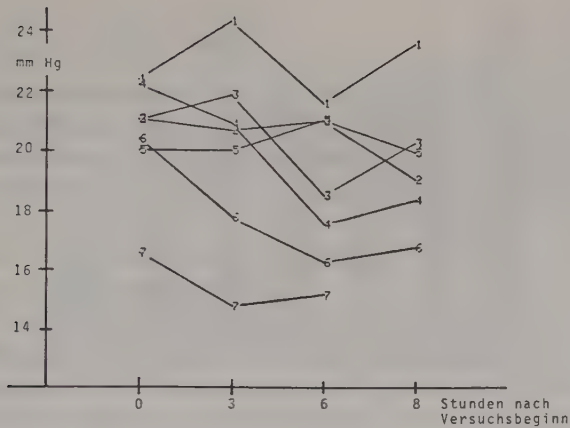


Abb. 3.8.A

p_aCO₂: Verlauf dieses Parameters
während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

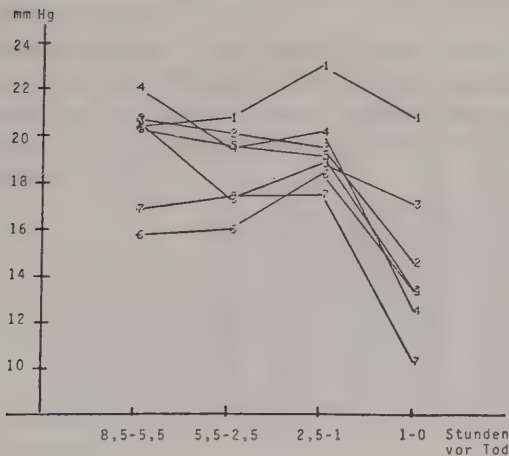


Abb. 3.8.B

p_aCO₂: Verlauf dieses Parameters
während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

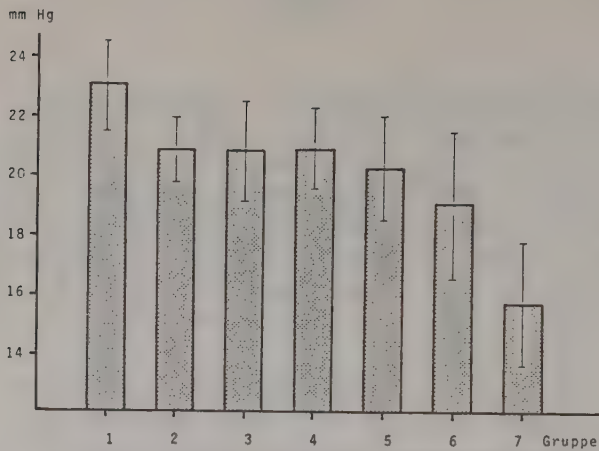


Abb. 3.8.C

p_aCO_2 : Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
dieses Parameters während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

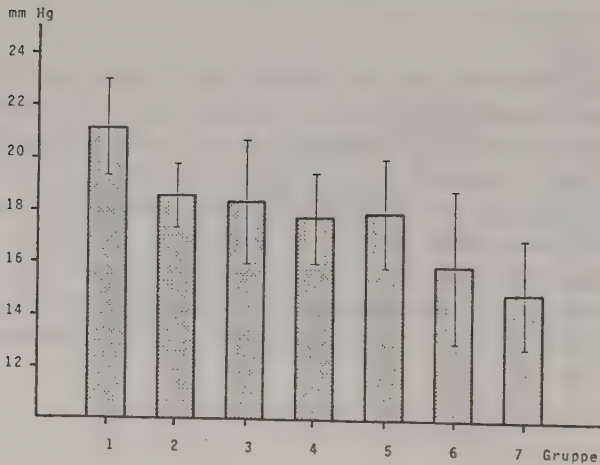


Abb. 3.8.D

p_aCO_2 : Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
dieses Parameters während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

3.8. pCO₂ arteriell (p_aCO₂)

Vor Versuchsbeginn weisen alle Tiergruppen (ohne Gruppe 7) einen gleichen p_aCO₂-Wert von 21,34 mm Hg $\pm$ 3,66 auf. Mit einem signifikant ($p < 0,05$) tieferen p_aCO₂ von 16,58 mm Hg $\pm$ 6,34 beginnen die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion (Gruppe 7).

Diese Tiere hyperventilieren auf Grund der schon initial bestehenden metabolischen Azidose.

Die Kontrolltiere bleiben über die gesamte Versuchszeit im p_aCO₂ konstant, wohingegen die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie einen hochsignifikant ($p < 0,001$) tieferen p_aCO₂ entwickeln, der in der letzten Stunde vor Tod 14,58 mm Hg $\pm$ 4,49 beträgt. Die drei Therapie-Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant von den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie, im Gegensatz dazu weisen die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion sowohl im Vergleich zu den Kontrolltieren als auch zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie einen hochsignifikant ($p < 0,001$) tieferen p_aCO₂ über die Versuchszeit auf.

Die mikroembolisierten Tiere zeigen also langfristig eine p_aCO₂-Erniedrigung, die prä mortal besonders akzentuiert ist. Dieses Verhalten ist als respiratorische Kompensation der sich manifestierenden metabolischen Azidose zu deuten (siehe pH-Verlauf 3.2.).

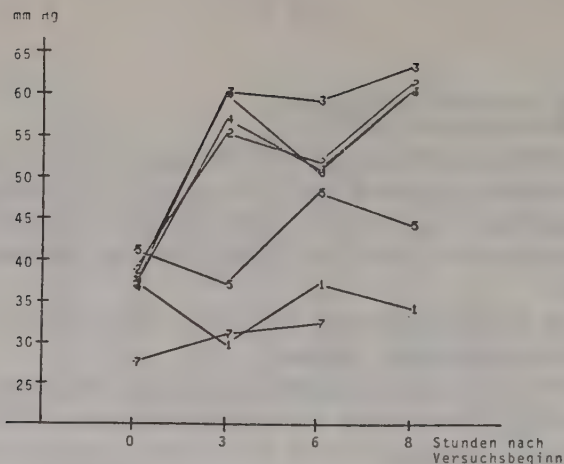


Abb. 3.9.A

A-a DO₂: Verlauf dieses Parameters
während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

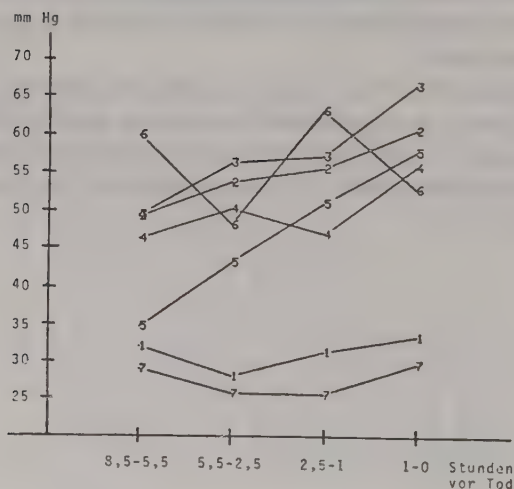


Abb. 3.9.B

A-a DO₂: Verlauf dieses Parameters
während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

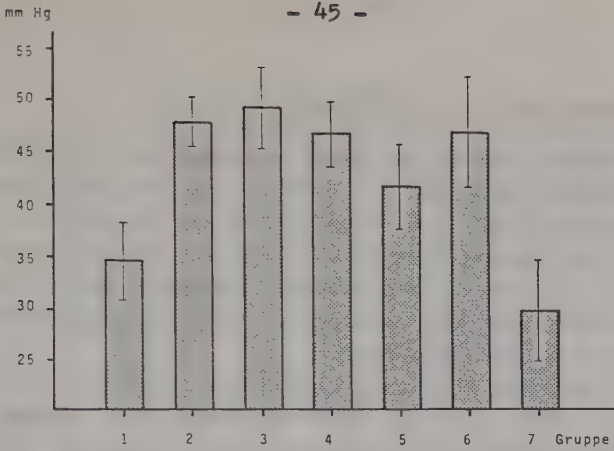


Abb. 3.9.C

A-a DO₂: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
 dieses Parameters während der ersten 8 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

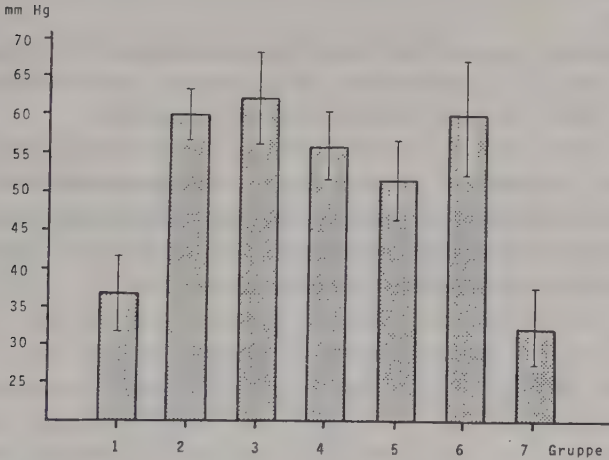


Abb. 3.9.D

A-a DO₂: Mittelwert und 95% Konfidenzintervall
 dieses Parameters während der letzten 8 1/2 Versuchsstunden

- 1 = Kontrolltiergruppe
- 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie
- 3 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere
- 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere
- 5 = mit Tocopherol therapierte Tiere
- 6 = Tocopherolkontrolltiergruppe
- 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

3.9. Alveolo-arterielle O_2 -Differenz (A-a DO_2)

Alle Tiergruppen starten mit einer gleichen A-a DO_2 von durchschnittlich $38,09 \text{ mm Hg} \pm 7,74$ mit Ausnahme der Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion, die einen signifikant ($p < 0,01$) niedrigeren Ausgangswert der A-a DO_2 von $27,60 \text{ mm Hg} \pm 10,07$ aufweisen. Wie erwähnt, hyperventilieren diese Tiere, wodurch in Ruhe bestehende ventilatorische Verteilungsstörungen reduziert werden.

Während des Versuchsablaufes zeigen die Kontrolltiere und die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion keine Zunahme der A-a DO_2 , wohingegen die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie gegenüber der Kontrollgruppe eine hochsignifikant ($p < 0,001$) höhere A-a DO_2 entwickeln.

Die mit Tocopherol behandelten Tiere bekommen im Vergleich zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie eine hochsignifikant ($p < 0,001$) geringere A-a DO_2 . Auch die A-a DO_2 -Werte der mit Methylprednisolon behandelten Tiere liegen während der Versuchszeit niedriger, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,083$).

Die mit Ambroxol behandelte Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant von den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie. Das Gleiche gilt für die Tocopherolkontrollgruppe.

Die A-a DO_2 -Werte der Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion bleiben auch im gesamten Versuchsablauf hochsignifikant ($p < 0,001$) tiefer gegenüber denen der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie und liegen sogar niedriger als die der nicht embolisierten Tiere (Kontrolltiere).

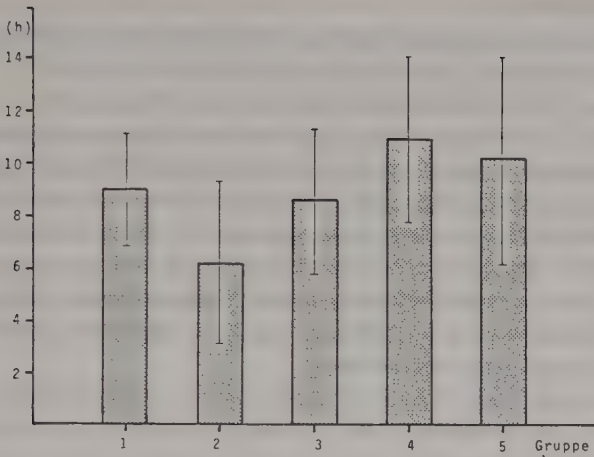


Abb. 3.10.

Überlebenszeit;

Mittelwert und 95% Konfidenzintervall;

1 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie

2 = mit NA 872 (Ambroxol) therapierte Tiere

3 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere

4 = mit Tocopherol therapierte Tiere

5 = Tocopherolkontrolltiergruppe

3.10. Überlebenszeit

Die Überlebenszeiten aller mikroembolisierten Tiergruppen liegen im Mittel zwischen 8 Stunden 50 Minuten und 6 Stunden 10 Minuten; bei der Varianzanalyse zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie und mit Therapie, wenn auch der Mittelwert der mit Tocopherol behandelten Gruppen mit 11 Stunden höher liegt. Für die Kontrolltiergruppe beträgt die mittlere Überlebenszeit 10 Stunden 12 Minuten, für die Tiere mit kontrollierter HZV-Reduktion 7 Stunden 30 Minuten. Für diese beiden Gruppen war die Versuchsdauer von vornherein auf eine bestimmte Zeit festgelegt.

3.11. Histologie

Für die einzelnen Versuchsgruppen stellen sich die Ergebnisse zusammengefaßt wie folgt dar:

Gruppe 2 = mikroembolisierte Tiere ohne Therapie

Massive Mikrothrombosierung bzw. Mikroembolisierung in sämtlichen kleinen Arteriolen und Präkapillaren; Zusammensetzung der Thromben vorwiegend aus zusammengesinterten Thrombozyten, aber auch aus zahlreichen Granulozyten. Die Humanalbuminpartikel selbst stellen sich histologisch in den gewählten Färbungen nicht dar. Die beschriebenen Mikrothromben sind somit durch anderes Material bedingt, das sich sicherlich zum Teil um die Partikel angeordnet hat.

Es finden sich deutliche Endotheldefekte. Ausgeprägtes perivaskuläres und interstitielles Ödem mit diffuser Verbreiterung der Alveolarsepten und starker Dilatation der Lymphbahnen. Die Durchsetzung der Ödeme mit Granulozyten weist darauf hin, daß die Ödeme im Durchschnitt schon mehrere Stunden bestanden haben. Atelektasen finden sich vor allem zentral, und häufig fällt auf, daß in Bereichen stärkerer Mikrothrombosierung auch stärkere Atelektasenbildung vorliegt. Die Bronchien zeigen keinerlei pathologischen Befund.

Zusammengefasste histologische Diagnose: Erhebliche Zeichen der Schocklunge mit besonderer Betonung der Mikrothrombosierung.

Gruppe 1 = Kontrolltiere

Weitgehend normales histologisches Bild; vereinzelte Mikrothromben, angedeutetes perivaskuläres Ödem. Bronchien ohne jeglichen pathologischen Befund.

Gruppe 3 = mit Ambroxol (Na 872) therapierte Tiere

Kein Unterschied zu den Befunden der Gruppe 2

Gruppe 4 = mit Methylprednisolon therapierte Tiere

Es finden sich sämtliche bei Gruppe 2 beschriebene Veränderungen, doch sind sowohl die Mikrothrombosierung als auch das Ödem geringer ausgeprägt.

Gruppe 5 = mit dl- α -Tocopherol therapierte Tiere

Deutlich geringere pathologische Veränderungen als in der Gruppe 2. Mäßiggradige Mikrothrombosierung, perivaskuläres und interstitielles Ödem weit weniger ausgeprägt.

Gruppe 6 = Tocopherolvergleichsgruppe

Kein erkennbarer Unterschied zu den Befunden der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie (Gruppe 2).

Gruppe 7 = Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion

Nur sehr vereinzelt Mikrothromben, geringes perivaskuläres Ödem und geringe Granulozytenansammlungen. Das histologische Bild ähnelt weitgehend dem der Kontrolltiere (Gruppe 1).

4. Diskussion

4.1. Modell der Mikroembolisation der Lungenstrombahn und Modell der gesteuerten HZV-Reduktion

4.1.1. Hämodynamik

4.1.1.1. Großer Kreislauf

Die beschriebene experimentelle Mikroembolisation der Lungenstrombahn führt zu einer über 80-prozentigen Verkleinerung des pulmonalen Gefäßgesamtquerschnittes. (siehe 4.1.1.2.1.1.) Die Folgen, ebenso wie bei der Strombahnverlegung durch einen Fogarty^R-Katheter im rechten Vorhof, sind identisch mit den Auswirkungen eines "low output failure".

Das verringerte Herzzeitvolumen führt zunächst reflektorisch zur Konstriktion vornehmlich der Venen und Venolen, um den venösen Rückstrom zum Herzen zu verbessern. Reicht dieser Kompensationsmechanismus nicht aus, werden, um einen ausreichenden Perfusionsdruck zu sichern, zusätzlich die Widerstandsgefäße konstringiert. Dieser Zustand der Kreislaufzentralisation führt im weiteren Verlauf zum Schock, d.h. auf Grund der unzureichenden Perfusion der terminalen Strombahn der Kreislauperipherie treten als unmittelbare Folgen eine unzureichende Sauerstoffversorgung und eine metabolische Azidose auf (159, 204a). Die Azidose führt nach zahlreichen Autoren (91, 150, 173) allein schon zu einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft des Blutes. Die Freisetzung gerinnungsaktiver Substanzen aus Leukozyten, Thrombozyten, hypoxisch geschädigtem Gewebe und Endothel unterstützt die Ausbildung einer Hyperkoagulabilität.

Ein weiterer, die intravasale Gerinnung fördernder Faktor besteht in der durch die Störung der Mikrozirkulation bedingten verlängerten Verweilzeit der gerinnungsaktiven Substanzen in der terminalen Strombahn. Diese werden nunmehr unzureichend zu den Clearance-Organen transportiert (111, 112). Im Rahmen der disseminierten intravaskulären Gerinnung werden zahlreiche Fibrinemboli und Thrombozytenaggregate in die Lungenstrombahn eingeschwemmt (39, 118, 119). Dieses stellt nach

BLEYL und BÜSING (25) ein Teilfaktor der Ausbildung einer Schocklunge dar, welcher über die pulmonale Schädigung den Schock zu perpetuieren vermag.

Es wäre demnach denkbar, daß durch diese Mechanismen das Modell der gesteuerten HZV-Senkung charakterisiert wäre.

Das Ausmaß der arteriellen und zentralvenösen Azidose bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie (in den letzten 2,5 Stunden vor Tod: $\text{pH}_{\text{art.}} 7,34 \pm 0,089$, $\text{pH}_{\text{zv}} 7,25 \pm 0,12$, $n=25$) ist für die Induktion einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft sicherlich unbedeutend.

Dies ist eher zu erwarten bei den Tieren mit kontrollierter HZV-Senkung; drei Tiere aus dieser Gruppe wiesen in der letzten Stunde vor dem Tod einen $\text{pH}_{\text{art.}}$ von $7,175 \pm 0,06$ und zwei Tiere einen $\text{pH}_{\text{art.}}$ von $7,054 \pm 0,02$ auf.

Jedoch zeigt die Histologie der Tiere mit HZV-Senkung bei allen Versuchstieren nur ganz vereinzelt Mikrothromben in der Lungenstrombahn, das Bild ist weitgehend identisch dem der Kontrolltiere.

Man kann annehmen, daß weder bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie noch bei den Versuchstieren mit kontrollierter HZV-Senkung Bedingungen einer dissiminierten intravaskulären Gerinnung mit nachfolgender Lungenstrombahnverlegung durch Emboli aus Fibrin und Thrombozytenaggregaten vorliegen. Daher müssen die histologisch nachgewiesenen Thrombozyten- und Granulozytenablagerungen in der Lungenstrombahn mikroembolisierter Tiere ohne Therapie durch lokale pulmonale Faktoren verursacht sein.

4.1.1.2. Kleiner Kreislauf

4.1.1.2.1. Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes

4.1.1.2.1.1. Mechanische Verlegung durch Partikel

Die Anzahl der in die Lunge infundierten Partikel ist bekannt. Eine grobe Schätzung der Anzahl der verlegten Gefäße der Lungenstrombahn soll versucht werden.

a) WEIBEL (213) gibt für eine normale menschliche Lunge $2 - 3 \times 10^8$ Präkapillaren an und $2,8 \times 10^{10}$ Kapillaren mit einem Lumen von $8 \mu\text{m}$ (Schwankungsbreite $1 - 15 \mu\text{m}$). Auf Grund der morphometrischen Daten der Lunge nach WEIBEL (213) wird angenommen, daß kein grundsätzlicher Unterschied im pulmonalen Strombett zwischen Menschen und Kaninchen besteht. Zudem wird angenommen, daß eine annähernd lineare Beziehung besteht zwischen Körpergewicht und Präkapillarenanzahl der Lunge. Alle Partikel mit einer Größe von mehr als $10 \mu\text{m}$ sollen die Präkapillaren verschließen.

b) Injiziert man in eine fiktive Lunge mit 10^6 Präkapillaren 10^6 Humanalbuminpartikel, ist zu erwarten, daß 37 % der Präkapillaren leer bleiben, 37 % einen Partikel, 18 % zwei und 6 % drei Partikel enthalten. Das Ereignis "Partikel-verschließt-Präkapillare" sei ein zufälliges, das, bei allen Präkapillaren zusammengenommen, unendlich viele Male eintreffen kann, bei einer einzigen Beobachtungseinheit = Präkapillare aber nur sehr selten eintritt. Die Wahrscheinlichkeit, daß das Ereignis pro Gefäß $0,1,2,\dots$ eintritt, ist dann

$$f(x) = \frac{\lambda \cdot e^{-\lambda}}{x!}$$

λ = Mittelwert = Varianz 0

$x = 0,1,2,3,\dots$

HECK und DULEY (94) bestätigen, daß die Verteilung der Albuminpartikel in der Lunge in dieser Weise der Poisson-Verteilung gehorcht.

In der vorliegenden Versuchsreihe wurde eine etwa 750-fache Menge einer normalen Lungenperfusionsszintigraphiedosis Humanalbuminpartikel während der 1. Infusionszeit infundiert, d.h. ca. 10 Millionen Partikel.

Die intermittierende Partikelgabe ist vergleichbar mit einer Dauerinfusion, und für diese Applikationsform gilt hinsichtlich des Verlaufes der Gesamtmengenzeitkurve folgende Beziehung (76):

$$y = \frac{v (1 - e^{-k_2 t})}{k_2}$$

y = Gesamtmenge der Partikel pro kg Kg zum Zeitpunkt t

v = Infusionsgeschwindigkeit = 4,5 bzw. 2,025 mg/kg·Kg·Stunde (erste bzw. folgende Infusionszeiten)

e = Basis des natürlichen Logarithmus

k₂ = Eliminationskonstante, die bei einem exponentiellen Partikelabbau bei einer Halbwertszeit von 6 Stunden

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{50\%}} = 0,1155/\text{Stunde beträgt}$$

Die Berechnung ergibt für das Ende der ersten Infusionszeit 7,5 Millionen Partikel, der λ -Wert beträgt 1,74. Nach der Poisson-Verteilung sind damit 82 % der Präkapillaren mit mindestens einem Humanalbuminpartikel verschlossen.

c) Im Rahmen der Schocklunge wird auf Grund des erhöhten pulmonalarteriellen Druckes eine Neueröffnung von Shuntwegen diskutiert (37, 73, 226). Des weiteren ist eine Shuntzunahme auf Grund der bei Schocklunge typischen Atelektasenbildung zu erwarten. Im Vergleich zu den Kontrolltieren nimmt der Shunt bei den mikroembolisierten Tieren nicht zu. Somit läßt sich folgern, daß bestehende Shuntwege sowie sich neu eröffnende Shuntwege durch die Mikroembolisation zumindest proportional zur übrigen pulmonalen Strombahn verlegt werden.

Verglichen mit der normalen Kurzschlußblutmenge von 2 - 4 % bei Menschen und Hunden (69, 70, 122) liegt in der vorliegenden Versuchsreihe der Shuntanteil des HZV mit 21,41 % $\pm$ 4,85 sehr hoch. Dabei beträgt der alveoläre pO₂ beim Kaninchen 124,4 mm Hg, während der arterielle pO₂ 85,5 mm Hg erreicht (160). Eine Erklärung dieser hohen A-a DO₂ allein durch Kurzschlußblut würde sogar einen Shuntanteil des HZV von 26,45 % ergeben. Ob es sich bei den Kaninchen um anatomische Shunts oder um einen funktionellen Shunt handelt, ist nicht bekannt. Festzuhalten bleibt jedoch, daß die infundierten Humanalbuminpartikel in der Lunge abgefangen werden und keine Partikel primär in den großen Kreislauf gelangen (siehe auch 2.1.1.1.).

d) Die Histologie der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie der Gruppe 2 weist eine starke Mikrothrombosierung der Lunge auf, die hauptsächlich aus zusammengesinterten Thrombozyten, Leukozyten und aus Fibrin besteht. Wie erwähnt, handelt es sich, abgesehen von den Albuminpartikeln, um eine Thrombosierung der Lungenstrombahn. Diese kommt vermutlich durch Stase in einem durch einen Partikel verschlossenen Gefäß mit nachfolgender Aggregation corpuskulärer Blutbestandteile zustande. Ähnlich beschreiben KNISELY et al. (107) bei in vivo Beobachtungen eine "Präzipitat"-Anlagerung an injizierte Glaskügelchen.

Wechselwirkungen zwischen Albuminpartikel und Thrombus schränken die Berechnung des Ausmaßes der mechanischen Verlegung der Lungenstrombahn nach der Halbwertszeit ein.

Es handelt sich um eine grobe Schätzung, die hämodynamischen Veränderungen bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie lassen sich jedoch mit Ergebnissen nach ausgedehnten Lungenresektionen gut vereinbaren (74, 92).

Die mechanische Obstruktion der Lungenstrombahn durch Humanalbuminpartikel stellt in der vorliegenden Untersuchung die entscheidende Komponente der pulmonalarteriellen Hypertension dar.

4.1.1.2.1.2. Vasoaktive humorale Faktoren

Verschiedene Autoren (104, 188, 189) beschreiben nach Embolisierung der Lungenstrombahn mit Stärkepartikeln eine pulmonale Hypertension und ein schnell auftretendes generalisiertes Lungenödem. Sie vermuten eine durch die Partikel direkt verursachte Liberation verschiedener humoraler Substanzen.

Für Humanalbuminpartikel ist eine Freisetzung von Mediatoren nicht bekannt. Zwei systematische histologische Untersuchungen zeigen, daß eine Mikroembolisation mit einer 250-fachen Dosierung einer normalen Lungenperfusionsszintigraphiedosis keinen hämorrhagischen Infarkt, keine Entzündungsreaktion, kein Ödem und keine Bronchialwegskonstriktion hervorruft (90, 151).

Sollte tatsächlich durch die Partikel eine Liberation humora-

ler vasoaktiver Substanzen erfolgen, dann müßte man angesichts der Kurzlebigkeit eines Großteils dieser Substanzen erwarten (81, 87, 157), daß in der infusionsfreien Zeit der pulmonale Gefäßwiderstand abnimmt, was jedoch nicht der Fall ist (Abb. 4.1.1.2.1.2. ;siehe auch 3.5.E).

Eine durch Partikel direkt bedingte Mediatorfreisetzung spielt somit für diese Untersuchungsreihe wohl keine Rolle.

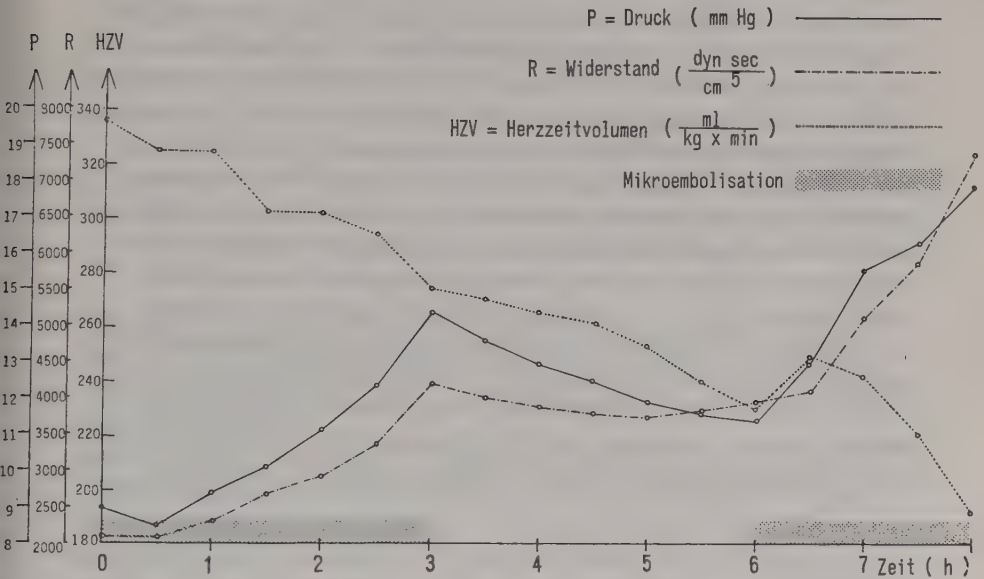


Abb. 4.1.1.2.1.2. Verhalten des rechtsventrikulären Mitteldruckes, des Herzzeitvolumens und des pulmonalen Gefäßwiderstandes der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie (n = 5).

Die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie weisen, wie erwähnt, eine starke Mikrothrombosierung der Lungenstrombahn auf. Die Freisetzung vasoaktiver biogener Amine und Prostaglandine z.B. aus zusammengesinterten Thrombozyten könnten im weiteren Verlauf des Versuches den pulmonalen Hochdruck mitbeeinflussen. Ihr Effekt ist aber nicht quantifizierbar, zumal sie z.T. gerade in den durch die Partikel mechanisch obstruierten Gefäßarealen zur Wirkung kommen.

4.1.1.2.1.3. Nervale Vasokonstriktion

Nach Untersuchungen von SUGG et al. (194) schützt Denervierung durch Autotransplantation einer Lunge diese vor Ausbildung schocklungentypischer Veränderungen. Es sollen durch das autonome Nervensystem vermittelte Kontraktionen von Lungenvenen unterbunden werden. MOSS et al. (145, 146, 147) betonen die hypoxische Hypothalamusschädigung im Schock durch den HZV-Abfall, welche dann auf nervalem Wege die pulmonale Hypertension und weitere Lungenveränderungen auslösen würde. Diese Mechanismen spielen jedoch für die mikroembolisierten Tiere keine Rolle: Bei den Tieren mit kontrollierter HZV-Reduktion zeigten die diskontinuierlich gemessenen rechtsventrikulären Druckwerte im Vergleich zu den Ausgangswerten sinkende Werte. Des weiteren wird diese Feststellung unterstrichen durch das Verhalten des rechtsventrikulären Mitteldruckes zweier im Rahmen der Pilotversuche in Nembutal^R-Narkose mikroembolisierter Tiere. (siehe Tab. 4.1.1.2.1.3.)

Stunden ab Ver-
suchsbeginn

	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
$\bar{x}$ (mm Hg)	9,65	9,11	9,58	11,07	12,00	13,22	14,74
s_x	1,22	1,99	0,73	1,92	1,51	2,69	2,66
n	2	2	2	2	2	2	2

Stunden ab Ver-
suchsbeginn

	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
$\bar{x}$ (mm Hg)	11,01	11,89	13,25	15,08	16,96
s_x	1,21	2,15	1,12	2,12	3,35
n	2	2	2	2	2

Tab. 4.1.1.2.1.3. Mittlerer rechtsventrikulärer Druck zweier Versuchstiere, die bei der Mikroembolisati-
on mit Nembutal^R narkotisiert waren.
($\bar{x}$ = rechtsventrikulärer Mitteldruck in
mm Hg, s_x = Standardabweichung, n = An-
zahl der Tiere)

Es besteht kein Unterschied zu den wachen Kaninchen (siehe Abb. 3.5 A). Zentralnervöse Mechanismen haben in der vorliegenden Versuchsreihe keine Bedeutung für die gefundene pulmonale Hypertension.

Abschließend sei darauf hingewiesen, daß von vielen Autoren intrapulmonale Reflexe im Rahmen einer Lungenembolie diskutiert werden (4, 162, 205). Vor allem in Zusammenhang mit einer Mikroembolisierung der Lungenstrombahn werden diese für wahrscheinlich gehalten (19, 43, 59, 131, 205). Als strenger Hinweis in diesem Zusammenhang für eine nerval reflektorische Vasokonstriktion sei die Untersuchung von VITOLO et al. (205) erwähnt. Diese Autoren injizierten distal eines eine Lungenlappenarterie verschließenden Ballons eine Eisenperchlorid-suspension.

Dieser Injektion folgte eine starke pulmonale Hypertension, obwohl das embolisierte Gefäßareal von der Zirkulation ausgeschlossen war. Ähnliche Befunde werden vorgelegt von BERN-

THAL et al. (19) und von DEXTER und SMITH (59). Nimmt man an, daß die den Reflex vermittelnden Rezeptoren proportional-differential-(PD)- empfindliche Fühler sind, läßt sich eine wiederholte Beobachtung der vorliegenden Versuche damit gut vereinbaren: Jede Injektion von 2 mg Humanalbuminpartikel führt zu einem überschießenden Druckanstieg, der sich dann auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus stabilisiert. Intralpulmonale vasokonstriktorische Reflexe stellen somit wohl eine Teilursache der pulmonalen Hypertension dar.

4.1.1.2.1.4. Einfluß von Blutgasen und -pH

Eine Erhöhung von $p_a\text{CO}_2$ über 60 mm Hg sowie ein Absinken von $p_a\text{O}_2$ unter 40 mm Hg und pH unter 7,30 können eine Widerstandszunahme in der pulmonalen Strombahn bewirken (67, 102, 121, 172, 186, 204). In dieser Untersuchungsreihe spielen diese Faktoren eine geringe Rolle, denn bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie und bei den Versuchstieren mit kontrollierter HZV-Reduktion lag der $p_a\text{O}_2$ immer über 60 mm Hg, der pH erreichte erst terminal Werte unter 7,30 und der $p_a\text{CO}_2$ war sogar erniedrigt.

4.1.1.2.1.5. Abschließende Anmerkung zur pulmonalen Hypertension

In der vorliegenden Versuchsreihe ist in der mechanischen Obstruktion der Lungenstrombahn die entscheidende Komponente für die Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu sehen, primär durch die Humanalbuminpartikel und sekundär durch Thrombozyten- und Leukozytenaggregate.

4.1.1.2.2. Einfluß der pulmonalen Strombahn auf den Flüssigkeitsgehalt des Interstitiums

Wie beschrieben, zeigen die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie ein ausgeprägtes perivaskuläres und interstitielles Ödem mit diffuser Verbreiterung der Alveolarsepten und starker Dilatation der Lymphbahnen. Die Durchsetzung der Ödeme

mit Granulozyten weist darauf hin, daß die Ödeme im Durchschnitt schon mehrere Stunden bestanden haben. Es finden sich deutliche Endotheldefekte.

Das histologische Bild der Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion ähnelt weitgehend dem der Kontrolltiere.

Als Ursache der Flüssigkeitszunahme im Interstitium kommen in Frage:

1) Erhöhter transkapillärer Druck: In der vorliegenden Versuchsreihe ist der rechtsventrikuläre Druck bekannt, doch dieses erlaubt noch keine Aussage über den Lungenkapillardruck. Entscheidend ist der Ort des größten Druckabfalles, welcher in der Regel in Höhe der Arteriolen liegt (49). Bei der Schocklunge wird bisweilen der venöse Schenkel der Lungenstrombahn als Ort des größten Druckabfalles angegeben (50, 106, 145, 210), nach Mehrzahl der Autoren liegt die Ursache für die pulmonale Hypertension bei der Entstehung der Schocklunge auf der arteriellen Seite des Strombettes (1, 166, 184, 187, 203). Der kapilläre transmurale Druck wäre demnach gering. In der vorliegenden Versuchsreihe muß jedoch das HZV durch ein über 80 % reduziertes Lungenstrombett gepumpt werden, so daß sich in besonderem Ausmaß der erhöhte pulmonalarterielle Druck bis in die perfundierten Kapillaren auswirkt.

Wie SZIDON et al. (196) berichten, soll auch ein erhöhter intravaskulärer Druck das Kaliber endothelialer Poren vergrößern.

Der Lungenödementstehung wird auch nach FUNG (71) eine isolierte Betrachtung des transkapillären Druckes nicht gerecht; er konnte in einer Modellberechnung zeigen, daß Veränderungen des arteriolenären Druckes einen entscheidenden Einfluß auf die Menge der interstitiellen Flüssigkeit haben, während die Bedeutung einer Druckvariation im venösen Lungengefäßbereich allein wesentlich geringer ist.

Einen weiteren wichtigen Gesichtspunkt erhellen die Untersuchungen von FUNG (71): Das Interstitium der Lunge stellt in gewisser Hinsicht ein kommunizierendes System dar, d.h. für die vorliegende Untersuchung, daß ein Ödem nicht nur im Bereich der nichtokkludierten Gefäße auftritt, vielmehr ist ein

generalisiertes interstitielles Ödem zu erwarten.

2) Permeabilitätserhöhung durch freigesetzte humorale Substanzen: Zahlreiche humorale Substanzen wie Serotonin, Histamin, Bradykinin, Prostaglandine, freie Fettsäuren werden für eine Permeabilitätserhöhung der Blutgewebsschranke verantwortlich gemacht (33, 88, 127, 128).

Auf die Bedeutung der Endothelzellschädigung durch aus Granulozyten freigesetzte lysosomale Enzyme sei hingewiesen (3, 129, 130, 191, 224).

Die Arbeitsgruppe um T. SALDEEN berichtet von einem permeabilitätserhöhenden Faktor, bei dem es sich um ein Fibrinabbauprodukt handelt. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Penta-peptid und um ein Undecapeptid (120, 141, 175). Dieses Fibrinabbauprodukt wirkt möglicherweise über eine Endothelzellkontraktion, da Terbutalin und Isoprenalin den Permeabilitätsanstieg inhibierten (72).

LUTERMANN et al. (125) schreiben dem Fibrinopeptid D eine direkte kapillartoxische Wirkung zu.

Eine weitere Möglichkeit der Permeabilitätssteigerung ergibt sich daraus, daß von Granulozyten Superoxidradikale (O_2^-) und Hydroxylradikale ($OH^\cdot$) (53, 80, 101, 177, 178, 215) freigesetzt werden, die zu Endothelzellnekrosen führen (101, 174). Ein Reiz zur O_2^- -Produktion und zur Abgabe in die Umgebung stellt die Phagozytose und die Immunstimulation (80, 101, 174) dar.

3) Der starken Dilatation der Lymphgefäße kommt eine pathogenetische Bedeutung für die Ausbildung eines Lungenödems wahrscheinlich nicht zu, eher liegt eine Überforderung der Kapazität des Lymphabflusses vor. Ein insuffizienter Lymphtransport wird in Erwägung gezogen (169).

4) Eine Schädigung des Endothels durch eine pulmonale Hypoperfusion stellt eine weitere Ursache des Ödems dar (25, 184). Die Widerstandsfähigkeit der Lungenendothelzellen gegenüber einer Hypoperfusion wird unterschiedlich angegeben (29, 181, 222). Die histologischen Befunde der Versuchstiere mit kontrollierter HZV-Reduktion weisen darauf hin, daß in der vor-

liegenden Untersuchung die pulmonale Hypoperfusion nicht für das bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie gefundene interstitielle Lungenödem verantwortlich ist.

5) Eine Zunahme der Oberflächenspannungsverhältnisse der Lunge kann ein interstitielles Ödem hervorrufen (siehe Dissertation W. Seeger).

4.1.1.3. Todesursache

Als Todesursache bei Schocklunge gilt das hypoxische Herz- und Kreislaufversagen als Folge der respiratorischen Insuffizienz (25, 37).

Bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie läßt sich eine positive Korrelation zwischen O_2 -Aufnahme und Zeit vor dem Tod feststellen ($p < 0,05$). In der letzten Stunde vor dem Tod lagen die O_2 -Aufnahmewerte ca. 1 ml O_2 /kg·min unterhalb des von NEUHOF et al. (158) für Kaninchen angegebenen minimalen Wertes von 9,6 ml O_2 /kg·min. Eine tiefe Azidose fand sich jedoch nicht.

Das Überleben von 7 Tieren von insgesamt 8 mit kontrollierter HZV-Reduktion beweist, daß Hypoxie und Azidose nur eine Teilursache des Todes der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie sein kann.

Die höchsten rechtsventrikulären Druckwerte traten in den letzten 2 Stunden vor dem Tod auf. In Versuchen mit Hunden wiesen WEISBERG et al. (202) bei Lungenembolie eine negative Korrelation zwischen pulmonalarteriellen Druck und Überlebenszeit nach.

Die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie erreichten nicht das letzte Stadium der Schocklunge mit terminaler Hyperkapnie. Vielmehr starben sie in erster Linie am Rechtsherzversagen, wobei die hypoxisch-azidotische Situation eine zusätzliche wichtige Komponente darstellt. Die negativ inotrope Wirkung der Azidose auf das ohnehin stark druckbelastete rechte Herz ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung (56, 154).

4.1.2. Diskussion der Gasaustauschveränderungen

Bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie beobachtet man eine hochsignifikante Abnahme des p_aO_2 und eine Zunahme der A-a DO_2 . Als Mechanismen dieser Gasaustauschstörung kommen Zunahme des re.-li. Shuntes, Diffusionsstörung und Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung in Frage.

4.1.2.1. Shuntanteil des Herzzeitvolumens

In dieser Versuchsreihe tritt keine signifikante Änderung des re.-li. Shuntes auf. Dieser Befund steht im Gegensatz zu zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen (6, 9, 25, 37, 68, 77, 79, 171, 183, 184) und bedarf der Erklärung:

1. Wie bereits erörtert, werden bestehende Kurzschlüsse und die sich im Verlauf des Versuches neueröffnenden Kurzschlußwege zumindest proportional zu dem am Gasaustausch teilnehmenden Strombett verlegt. Anderenfalls wäre der Befund, daß der Shuntanteil des HZV während der Partikelinfusion leicht abnimmt, (3.6) nicht erklärbar.

2. Bei der histologischen Untersuchung finden sich Atelektasen betont in den mikroembolisierten Arealen. Diese Bezirke können als stumme Einheit nicht zum Shunt beitragen.

Der Gegensatz zu den anderen Untersuchungen wird erklärt durch folgende Gesichtspunkte:

a) Bei dem klinischen Bild der Schocklunge ist ein Verschluß eines Gefäßes der Lungenstrombahn nicht endgültig, wie vor allem für Fibrinthromben angenommen werden kann. Zumindest in einer früheren Phase der Schocklunge besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Mikroembolisierung der Lungenstrombahn durch Fibrinemboli und ihrer Beseitigung durch Fibrinolyse (118).

b) Das Ausmaß der Störung der Oberflächenspannungsverhältnisse im Surfactantsystem ist in der vorliegenden Versuchsreihe noch nicht weit genug fortgeschritten. Zwar treten Veränderungen im Surfactantsystem der Alveole auf, welche lokale Hypoventilation und Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörungen verursachen, die Atelektasenbildung ist in vivo jedoch gering.

Die histologisch dokumentierte Atelektasenbildung könnte vor allem postmortal nach Eröffnung des Thorax und nach Wegfall der transpulmonalen Druckdifferenz aufgetreten sein.

c) Möglicherweise bestehen Unterschiede hinsichtlich der Shuntwege zwischen Menschen und Kaninchen. Die Tatsache, daß bei den Versuchstieren schon normalerweise über 20 % des HZV nicht am Gasaustausch teilnehmen, weist darauf hin. Unter Umständen ruft die pulmonale Hypertension bei an Schocklunge erkrankten Patienten eine passive Eröffnung anatomischer Shuntwege hervor (37, 73, 226), während bei den Kaninchen diese von vornherein offen sind.

4.1.2.2. Diffusionsstörung

4.1.2.2.1. Verlängerte Diffusionsstrecke

Eine Komponente der Diffusionsstörung stellt die verlängerte Diffusionsstrecke dar.

In der vorliegenden Versuchsreihe wirkt sich als Diffusionshindernis das ausgeprägte interstitielle Ödem entscheidend aus. Eine geringe Ausprägung dieses Ödems ist auf Grund der exzentrischen Anordnung der Kapillaren mit normalen Blutgasen vereinbar. Erst bei fortgeschrittenem Ödem vergrößert sich kritisch der Abstand zwischen Alveolarkapillarendothelzelle und Alveolardeckzelle (37, 148, 199).

Auf Grund des hohen pulmonalarteriellen Druckes kann eine erweiterte pulmonale Endstrombahn über eine verbreiterte Plasmaschicht (190) zur Diffusionsstörung beitragen. Eine Flüssigkeitsvermehrung der Hypophase wirkt sich wohl weniger als Diffusionsstörung, sondern, wegen der Störung des Surfactantsystems, eher als Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung.

4.1.2.2.2. Verkürzung der Kontaktzeit

Die zum Gasaustausch zur Verfügung stehende Zeit beträgt 0,75 (49), 0,5 (10), 0,2 - 0,3 Sekunden (180). Erst eine Kontaktzeit unter 0,2 Sekunden läßt eine über 1 mm Hg hinausgehende pO_2 -Differenz zwischen Alveole und endkapillärem Blut erwarten.

In der vorliegenden Untersuchung muß ein um ca. 50 % reduziertes HZV durch ein auf ca. 20 % reduziertes Lungenstrombett gepumpt werden. Dabei entwickelten die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie durchschnittliche maximale rechtsventrikuläre Druckwerte von knapp 200 %. Pulmonalarterielle Druckänderungen wirken sich umgekehrt proportional auf die Kontaktzeit aus. Der erhöhte Druck führt zu einer gewissen Dilatation der pulmonalen Endstrombahn. Dieses hat eine erhöhte Fließgeschwindigkeit zur Folge, da sich bei gegebener Druckdifferenz die Fließgeschwindigkeit mit dem Quadrat des Radius des Gefäßes ändert.

Die Kontaktzeit bei den mikroembolisierten Tieren kann daher in den noch perfundierten Gebieten bis unter die kritische Grenze gesenkt sein.

Ein geringfügiges Unterschreiten dieser Grenze wirkt sich allerdings auf den endkapillären pO_2 alveolär noch nicht sehr stark aus, da der O_2 -Druckangleich im Erythrozyten exponentiell erfolgt.

In Verbindung mit der verlängerten Diffusionsstrecke wird in der vorliegenden Versuchsreihe die Diffusionsstörung eine sehr wichtige Teilursache der arteriellen Hypoxämie darstellen.

4.1.2.3. Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck der Kontrolltiere zu Beginn des Versuches zeigt an, daß bei dem gegebenen alveolären Sauerstoffpartialdruck und dem gemessenen Shunt schon physiologischerweise eine der Wirkung eines Shuntes von ca. 6,5 % des Herzzeitvolumens entsprechende Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung vorliegt. Auf alveolärer Ebene erfolgt die Perfusions-Ventilationsanpassung lokal nach den VON-EULER-LILJESTRAND-Mechanismen.

Eine reflektorische Konstriktion der Bronchiolen im Bereich mikroembolisierter Alveolen ist zur Minderung der Totraumventilation sinnvoll; dieses gilt auf den ersten Blick auch für in diesen Arealen auftretende Veränderungen der Oberflächen-

spannungsverhältnisse. Jedoch ist eine Wiedereröffnung der Strombahn schneller möglich als eine Regeneration der Oberflächenspannungsverhältnisse, so daß eine ventilatorische Verteilungsstörung resultiert.

Bei den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie liegt ein diffuses interstitielles Lungenödem vor, sodaß Veränderungen des Surfactantsystems auch in nicht embolisierten Lungenbezirken bestehen.

Die hochsignifikant positive Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Sauerstoffpartialdruck über die gesamte Lebensdauer der Tiere und dem Ergebnis des Parameters $V_{\max}/\text{kg}$ der Oberflächenspannung in der Lunge bestätigt diesen Zusammenhang (Abb. 3.7 E).

Bronchiolenkonstriktion nach Mikroembolisierung der Lungenstrombahn ist beschrieben (153, 161). Wenn die Atemwegskonstriktion nicht streng lokal erfolgte, wäre eine ventilatorische Verteilungsstörung nach Humanalbuminpartikelinjektion denkbar. Nach Untersuchungen von MURPHY et al. (151) tritt jedoch bei Albuminpartikelinjektion keine Bronchuskonstriktion auf.

Neben einer Verteilungsstörung, die auf ventilatorischen Inhomogenitäten beruht, ist in der vorliegenden Versuchsreihe ebenfalls die durch die Überperfusion der verbleibenden Bezirke bedingte Perfusions-Verteilungsstörung von erheblicher Bedeutung.

Die Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung stellt somit eine wichtige Teilursache der arteriellen-Hypoxämie dar. Eine Abgrenzung von Diffusionsstörung und Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung kann ohne weitere Untersuchungen nicht erfolgen. Versucht man den über die Zeit zickzackförmigen Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (Tab. 3.7.a) der mikroembolisierten Tiere ohne Therapie zu erklären, zeigt sich wiederum die enge Verknüpfung zwischen diesen beiden Formen der Gasaustauschstörung. Einerseits kann während der Partikelinfusionspause eine verringerte Diffusionsstörung vorliegen, da bei Abnahme des rechtsventrikulären Druckes

sicherlich die Kontaktzeit weniger verkürzt ist. Des weiteren kann, da die Druckverhältnisse in der Lungenstrombahn den Flüssigkeitsgehalt des Interstitiums beeinflussen, eine kürzere Diffusionsstrecke auf Grund eines geringeren Ödems den arteriellen Sauerstoffpartialdruck erhöhen. Jedoch kann gerade die Tatsache des geringeren Ödems eine Besserung gestörter Spreitungsbedingungen des Surfactant auf der Hypophase nach sich ziehen. Dieses bedeutet eine Abnahme ventilatorischer Verteilungsstörungen. Außerdem hat die, wenn auch nur begrenzte, Abnahme der Strombahnverlegung in der Infusionspause eine bessere Energieversorgung der reduzierenden Enzymsteme (siehe Dissertation W. Seeger) der betroffenen Alveolarbezirke zur Folge. Dieses wirkt sich über eine Besserung der Surfactantfunktion aus. Eine Abgrenzung zwischen Diffusionsstörung und ventilatorischer Verteilungsstörung könnte allerdings nur durch Messung der Diffusionskapazität erfolgen.

4.2. Therapie mit dl- α -Tocopherol

Dl- α -Tocopherol ist in vivo das stärkste bekannte physiologische Antioxidans (32, 55, 62, 182, 211, 279). Es hat eine stabilisierende Wirkung auf Zellmembranen und auf Membranen subzellulärer Organellen, die ebenfalls auf seiner antioxidativen Potenz oder möglicherweise auf einer spezifischen physikochemischen Interaktion mit Fettsäureketten mehrfach ungesättigter Lipide beruht (15, 45, 61, 62, 84, 100, 108, 197). Die Resorption des enteral applizierten Tocopherols kann beim Kaninchen als gesichert angenommen werden (105).

In der vorliegenden Versuchsreihe weisen die mit Tocopherol therapierten Tiere eine weitgehende Aufhebung der Funktionsstörung des Surfactantsystems auf (Dissertation W. Seeger). In Zusammenhang damit liegt im Vergleich zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie ein signifikant besserer Gasaustausch vor.

Diese Verbesserungen sind Wirkungen des Tocopherols, denn die Tocopherolkontrolltiergruppe, die lediglich Pflanzenöl erhielt, unterscheidet sich nicht von den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie.

Der verbesserte Gasaustausch wird verursacht durch eine bessere Funktion des Surfactantsystems (Dissertation W. Seeger). Darüberhinaus wird das interstitielle und perivaskuläre Ödem der Lunge vermindert, welches seinerseits verminderte Störungen im Surfactantsystem bewirkt.

Von der Seite der Gefäßbahn liegen der Tocopherolwirkung verschiedene Mechanismen zu Grunde:

a) Stabilisierung zellulärer und subzellulärer Membranen.

Bei Exposition mit reinem Sauerstoff fand WEIBEL (214) bei Ratten und Affen eine primäre Kapillarendothelschädigung der Lunge; die Schädigung war bei Vitamin E-Mangel besonders stark ausgeprägt. Er vermutet bei diesem hohen pO_2 eine verstärkte Hämolyse, freigesetzte Eisenkomplexe schädigen über peroxidative Mechanismen die Endothelzellmembran. BECKMANN (15) fand eine statistisch zu sichernde Beziehung zwischen steigendem Vitamin E-Blutgehalt und erhöhter Kapillarresistenz bei Neu-

geborenen. Er bestätigt die von MINKOWSKI et al. (135) auf Grund ähnlicher Untersuchungen geprägte Bezeichnung der "substance antifrabilité vasculaire" für das Vitamin E. Neben den Kapillarendothelien könnten auch Membranen der Lysosomen der Granulozyten Angriffspunkt der membranstabilisierenden Wirkung des Tocopherol sein, was eine verminderte Freisetzung lysosomaler Enzyme zur Folge hätte. Lysosomale Membranen sind peroxidativen Schädigungen gegenüber besonders anfällig (197).

Als primum movens der Membranschädigung sind Granulozytenaggregate denkbar. Granulozytensticking ist ein bekanntes Phänomen bei der Schocklung (18, 77, 166, 167, 195, 223) und wurde auch in der vorliegenden Versuchsreihe beobachtet. Granulozyten können vermutlich auf der Außenmembran toxische Sauerstoffradikale wie z.B. O_2^- synthetisieren und in die Umgebung abgeben (53, 80, 101, 177, 178, 215). Superoxidanionen führen zu Endothelzellnekrose, wie JACOB (101) zeigen konnte, ein enger Kontakt zwischen Granulozyt und Endothelzelle ist dabei wichtig (174). Zugabe des O_2^- -abbauenden Superoxiddismutase-Katalase-Systems verhinderte die Endothelzellschädigung (101).

Granulozyten werden zur Bildung von oxidierenden Radikalen stimuliert durch Phagocytose (177, 178) und durch aktiviertes Complement (201).

In der vorliegenden Versuchsreihe könnten Humanalbuminpartikel bzw. ihre Desaggregationsprodukte phagozytiert werden. Oxidierende Radikale setzen peroxidative Radikalkettenreaktionen in Gang, die von Tocopherol unterbrochen werden.

b) Verminderung von Thrombozytenaggregaten durch Eingriff in den Prostaglandinstoffwechsel.

Lipidperoxidation ist von physiologischer Bedeutung bei der irreversiblen Plättchenaggregation (192). Durch Wasserstoffsuperoxid induzierte Plättchenaggregation kann durch Tocopherol verhindert werden (97), bei Vitamin E-Mangel fand sich bei Ratten eine erhöhte, durch Kollagen induzierte Plättchenaggregation (126).

Dieser aggregationshemmenden Wirkung liegt in vivo möglicher-

Bei den mikroembolisierten Tieren liegen auf Grund des Substratmangels über eine Verminderung der Kapazität der enzymatischen Reduktion im Surfactantsystem (Dissertation W. Seeger) und in der terminalen Strombahn der Lunge möglicherweise vermehrt Hydroperoxide vor. Als Substrat einer Peroxidation kommt in der Lunge auch Arachidonsäure in Frage (201). Diese Hydroperoxide könnten in der Alveolarendothelzelle zu einer isolierten Hemmung der Prostacyclinsynthese führen, sodaß bei überwiegender Thromboxan A_2 -Synthetasefunktion eine verstärkte Thrombozytenaggregation auftritt (siehe Abb. 4.2).

Des weiteren entstehen schon normalerweise ubiquitär Peroxide (7, 28), die durch das ebenfalls ubiquitäre energieabhängige Glutathion-Peroxidase-System (45) abgebaut werden. Im Schock könnten bei verringerter O_2 -Aufnahme wegen herabgesetzter Reduktion verstärkt Hydroperoxide anfallen und in die Lunge eingeschwemmt werden.

Im Zustand nach Mikroembolisation könnten diese Substanzen sich in der pulmonalen Endstrombahn, wo auf Grund von Energiemangel eine Inaktivierung ebenfalls nicht erfolgt, im genannten Sinne auswirken.

Die möglichen prophylaktisch-therapeutischen Angriffspunkte des Tocopherols sind in Abb. 4.2 eingezeichnet.

Aus Versuchen von THOMAS et al. (201) und BONETTI et al. (28) ergibt sich, daß durch Applikation pharmakologischer Dosen von Tocopherol die antioxidative in-vivo-Wirkung des physiologisch vorhandenen Tocopherols noch erheblich zu steigern ist. Dies zeigen auch die vorliegenden Ergebnisse, da die mikroembolisierten Tiere ohne Therapie nicht tocopherolfrei ernährt waren.

4.3. Therapie mit Ambroxol (NA 872)

Die mit NA 872 behandelten Tiere zeigen in allen Parametern der Hämodynamik und des Gasaustausches keinen Unterschied zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie. Die Wirkung dieser Substanz sollte über eine Stimulierung der Surfactant-synthese erfolgen (54, 75, 132, 219). Diese konnte jedoch in der vorliegenden Versuchsreihe, möglicherweise wegen der dafür relativ kurzen Versuchsdauer, nicht nachgewiesen werden (Dissertation W. Seeger).

4.4. Therapie mit Methylprednisolon

Die mit Methylprednisolon behandelten Tiere weisen im Vergleich zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie verbesserte hämodynamische und respiratorische Verhältnisse auf. Ihr Herzzeitvolumen liegt, wenn auch nicht signifikant, im Mittel ca. 30 ml/kg.min. höher. Dieser Effekt kann durch folgende Faktoren bedingt sein:

- a) Durch eine positiv inotrope Wirkung (3, 98, 224), die nach TECKLENBURG et al. (198) indirekt durch Freisetzung oder Potenzierung endogener Katecholamine erfolgt.
- b) Methylprednisolon stabilisiert Lysosomen und verhindert damit die Freisetzung proteolytischer Enzyme wie Kollagenase, Elastase oder saurer Hydrolasen und anderer gewebsschädigender Enzyme (3, 129, 130, 191, 224). Diesem Pharmakon wird eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und eine fibrinolytische Aktivität zugeschrieben (44, 191, 224). Insgesamt werden bessere pulmonale Strömungsbedingungen vorliegen.
- c) Als letztes kann ein verbesserter venöser Rückstrom über den Frank-Starling-Mechanismus das höhere Herzzeitvolumen hervorrufen; denn Methylprednisolon reduziert möglicherweise durch Blockierung der adrenergen α -Rezeptoren (60, 116) den peripheren Widerstand (117, 134, 149, 198).

Die mit Methylprednisolon therapierte Gruppe zeigt im Vergleich zu den mikroembolisierten Tieren ohne Therapie vor allem in den letzten Lebensstunden einen signifikant ($p < 0,01$) höheren arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Dieses ist begründet durch:

- a) den Eingriff des Pharmakons in die Surfactantsynthese und -liberation aus den Pneumocyten Typ II (siehe Dissertation W. Seeger);
- b) ein aus bereits genannten Gründen geringeres pulmonales interstitielles Ödem, wie die Histologie zeigt;
- c) möglicherweise ist zusätzlich eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve beteiligt (34).

d) Ein verbessertes HZV verkleinert die $av-DO_2$; bei kritischer Minderung der Kontaktzeit ist ausgehend von einem höheren p_vO_2 ein höherer pO_2 endkapillär in der Lunge zu erwarten.

Zusammenfassend zeigt die mit Methylprednisolon therapierte Gruppe eine faßbare Verbesserung der kardiovaskulären und pulmonalen Verhältnisse.

4.5. Abschlußbetrachtung

Die Lunge hat wie die anderen Organe beschränkte Reaktionsmöglichkeiten, und zahlreiche Noxen führen zu ähnlichen Veränderungen.

Um eine Schocklunge hervorzurufen, exponierten verschiedene Untersucher Versuchstiere inhalativen Noxen (langzeitig 100 % O_2 , NO_2 , O_3), die Störungen direkt im Surfactantsystem und in den Kapillarendothelien verursachen (63, 82, 99, 214).

Andere Untersucher rufen ein komplexes Schockgeschehen durch infrarenale Aortenabklemmung (21, 24), traumatisch (137), durch Hypovolämie (31), durch Endotoxine (48) hervor. Auf hämatogenem Weg wird die pulmonale Strombahn von einer Vielzahl von Reaktionsprodukten und Stoffwechselmetaboliten überschwemmt, die die Clearance-Kapazität der Lunge überschreiten. In weiteren Untersuchungen wurden Einzelmechanismen des komplexen Geschehens imitiert. Z.B. wurden Fibrinopeptid A und B (12) und das Fibrinopeptid D (125) infundiert. Es wurde die plasmatische Hyperkoagulabilität durch Thrombininfusion simuliert (5), die gleichzeitige Tranexamsäureinfusion diente der Imitation einer bei der Schocklunge beobachteten Fibrinolyseinsuffizienz (35, 80, 179), die Effekte von Thrombozytenaggregaten wurden durch Kollagenextraktinfusion untersucht (27). Versuche mit partiell defizienten Tieren (Leukopenie, Thrombopenie, Defibrinogenierung) dienten gleichfalls der Klärung von Einzelmechanismen in der Pathogenese der Schocklunge (40). Die massive pulmonale Strombahnverlegung war jedoch immer von einer durch den Embolus direkt induzierten Reaktion gefolgt: Vasokonstriktion und Permeabilitätserhöhung durch Fibrinabbauprodukte (175), Freisetzung von lysosomalen Enzymen aus Granulozyten (3, 129, 130, 191, 224), Freisetzung von Superoxidanionen (O_2^-) aus Granulozyten (101), Freisetzung von Thrombozyteninhaltsstoffen (109, 133, 161).

In der vorliegenden Versuchsreihe wurde eine massive Mikroembolisierung der Lungenstrombahn mit inerten Humanalbuminpartikeln vorgenommen; somit treten in erster Linie die Auswirkungen eines Perfusionsstops für einen ausgedehnten Be-

reich der pulmonalen Endstrombahn auf. Daher ist diese Untersuchung jedoch auch nicht mit Experimenten durch Pulmonalarterienligatur oder pulmonalarterieller Makroembolie vergleichbar, da in diesem Fall eine teilweise Kompensation der Perfusion durch Anastomosen mit dem Bronchialkreislauf erfolgen kann. CUDKOWICZ (52) berichtet, daß schon auf präkapillärer Ebene vereinzelt Anastomosen zwischen diesen beiden Kreisläufen vorkommen.

In der vorliegenden Untersuchung werden durch Mikroembolisation der Lungenstrombahn pathophysiologisch und histologisch typische Veränderungen im Sinne einer Schocklunge hervorgerufen. In gleiche Richtung weisende Untersuchungen wurden von WOLF und NEUHOF (227) und von VON WICHERT (220) vorgelegt; im ersteren Fall konnte durch Mikroembolisation der pulmonalen kapillären Strombahn eine pulmonale Hypertension und histologisch Zeichen der Schocklunge hervorgerufen werden. Als Partikel wurden Eiweißaggregate mit 10 - 20 μ m Durchmesser benutzt, wie sie beim Verbrühungsschock z.T. aus thermolabilen Gamma-Globulinen entstehen. VON WICHERT (220) fand nach isolierter Partikelverlegung der Lungenstrombahn mit inertem Glasstaub Änderungen der Phospholipidkonzentrationen des oberflächenaktiven Systems der Lunge.

Schon physiologischerweise steht für eine deletäre Lungenstrombahnverlegung anstatt der unphysiologischen Humanalbuminpartikel hinreichend Substrat zur Verfügung. Dieses zeigen Versuche mit Thrombininfusionen, in deren Folge bei ausreichend hoher Dosierung ein akutes cor pulmonale auftrat (217). Zwanzigminütige Infusionen mit 25 mg in Urea gelösten Fibrinmonomeren/kg Körpergewicht riefen beim Kaninchen eine massive pulmonale Hypertension hervor (228). Über eine rein mechanische Blockade nur durch Thrombozytenaggregate ist vermutlich eine entscheidende Widerstandszunahme der Lungenstrombahn aus quantitativen Gründen nach Untersuchungen von NEUHOF et al. (156) nicht zu erklären.

Somit ist in der Entwicklung der Schocklunge eine ausgedehnte Partikelverlegung der Lungenstrombahn pathophysiologisch

möglich, welche, wie gezeigt, allein schon das Vollbild der Krankheit hervorruft. Die Folgeveränderungen der Mikroembolisation werden intensiviert und akzentuiert durch die genannten von den Mikroemboli freigesetzten Substanzen.

Das interstitielle und perivaskuläre Ödem sowie die Gasaustauschstörungen konnten in der vorliegenden Untersuchung durch die Gabe des antioxidativ wirksamen Tocopherols weitgehend verhindert werden. Die Wirkung des Tocopherols muß in der Verhinderung der Hydroperoxidbildung aus ungesättigten Fettsäuren gesehen werden. Daher könnte der Schlüssel zum Verständnis der gemeinsamen Endstrecke der Schocklungenpathogenese in der weiteren Erforschung der Peroxidationsmechanismen liegen, möglicherweise in Zusammenhang mit dem Prostaglandinstoffwechsel und/oder der Surfactantfunktion.

5. Zusammenfassung

An einem Modell der Mikroembolisation der Lungenstrombahn von wachen Kaninchen mit inerten Partikeln aus aggregiertem Humanalbumin waren typische pathophysiologische und histologische Veränderungen im Sinne einer Schocklunge auszulösen.

Während der im Durchschnitt neunstündigen Überlebenszeit kam es zu einem Anstieg des rechtsventrikulären Mitteldruckes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes auf durchschnittlich 200 bzw. 350 % des Ausgangswertes. Dadurch wurde sekundär ein Schock mit Abfall des Herzzeitvolumens und Azidose ausgelöst. Trotz Hyperventilation trat eine deutliche Hypoxämie auf, welche auf Diffusions- und Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörungen beruht; der Rechts-Links-Shunt blieb mit ca. 20 % konstant hoch.

Sämtliche pulmonalen Veränderungen sind direkte Folge der Partikelverlegung und nicht des sekundären Herzzeitvolumenabfalles. Dies wird bewiesen durch eine weitere Tiergruppe, deren Herzzeitvolumen mittels eines Ballonkatheters im rechten Vorhof analog dem der mikroembolisierten Tiere reduziert wurde.

Mit Ambroxol (NA 872) war kein therapeutischer Effekt nachweisbar. Methylprednisolon führt zur Verringerung des interstitiellen Ödems und zu verbessertem Gasaustausch. DL- α -Tocopherol bewirkt über eine Unterbrechung peroxidativer Mechanismen eine deutliche Verringerung der Gasaustauschstörungen, des interstitiellen Ödems und der Thrombozytenaggregation.

6. Tabellarischer Anhang

- a) Sämtliche Varianzanalysen erscheinen zusammengefaßt in Form einer Varianztabelle mit Freiheitsgraden, F-Werten und Signifikanz-Niveau (SIGNIFICANCE LEVEL) als TAB. 3.1..
- b) SIMPLE CONTRASTS (FOR ROWS) beinhaltet den direkten Vergleich jeweils zweier Gruppen = LEVEL (gemittelt über die Zeit) miteinander, deren Ergebnisse mit F-Wert (F) und dem Signifikanzniveau p (SIGNIFICANCE LEVEL) ausgedruckt werden. Diese SIMPLE CONTRASTS erscheinen als Tabellen (TAB.), wobei die Nummerierung der Tabellen identisch ist mit der Nummerierung der Abbildungen im Ergebnisteil.
- c) Die der graphischen Darstellung des Verlaufes eines Parameters zugrunde liegenden Daten erscheinen als CELL STATISTIC (TWO-WAY MEANS), wobei die entsprechenden Angaben für einzelne Zellen = Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. Zeitintervall gemacht werden.
- d) Die der graphischen Darstellung der Mittelwerte der verschiedenen Gruppen zugrunde liegenden Daten erscheinen in Form der Anzahl der Meßdaten (N), des Mittelwertes (MEAN), der Standardabweichung des Mittelwertes (STANDARD ERROR (OF ROW bzw. COLUMN MEAN)) und des unteren bzw. oberen Grenzwertes des 95 % Konfidenzintervalles (LOWER LIMIT bzw. UPPER LIMIT).

TAB. 3.1. Varianztabelle

Zusammengefaßte Darstellung der Varianzanalysen, die den direkten Vergleichen der einzelnen Gruppen (SIMPLE CONTRASTS) zu Grunde liegen.

DF = Freiheitsgrade
F = F-Wert
Sig.-Level = Signifikanzniveau

Daten zu

Tabelle: DF F Sig.-Level

3.2.A.	6	8,063	0,00000
3.2.B.	6	14,424	0,00000
3.2.C.	6	14,208	0,00000
3.3.A.a.	5	4,698	0,00066
3.3.A.b.	3	14,898	0,00000
3.3.B.	5	5,418	0,00030
3.3.C.	5	3,340	0,00638
3.3.D.	1	11,450	0,00228
3.4.A.	6	2,142	0,05673
3.4.B.	6	3,094	0,00634
3.6.A.	6	1,717	0,12163
3.6.B.	6	1,971	0,08071
3.6.C.	6	1,802	0,10101
3.7.A.	6	20,825	0,00000
3.7.B.	6	25,918	0,00000
3.7.C.	6	32,581	0,00000
3.8.A.	6	5,567	0,00002
3.8.B.	6	3,766	0,00160
3.8.C.	6	5,730	0,00001
3.9.A.	6	13,126	0,00000
3.9.B.	6	22,872	0,00000
3.9.C.	6	24,356	0,00000
3.10.A.	4	1,265	0,29038

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 1.343	AND LEVEL 2 -0.01703 SUM OF SQUARES = 0.00570 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.24807
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.111	AND LEVEL 3 -0.00510 SUM OF SQUARES = 0.00047 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.509	AND LEVEL 4 0.00931 SUM OF SQUARES = 0.00216 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.47658
LEVEL 2 COMPARISON = F = 1.320	AND LEVEL 5 -0.01704 SUM OF SQUARES = 0.00560 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.25211
LEVEL 2 COMPARISON = F = 2.340	AND LEVEL 6 0.03025 SUM OF SQUARES = 0.00994 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.12779
LEVEL 2 COMPARISON = F = 35.078	AND LEVEL 7 0.11040 SUM OF SQUARES = 0.14896 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.443	AND LEVEL 3 0.01193 SUM OF SQUARES = 0.00188 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.50656
LEVEL 1 COMPARISON = F = 2.692	AND LEVEL 4 0.02634 SUM OF SQUARES = 0.01143 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.10258
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.002	AND LEVEL 5 -0.00082 SUM OF SQUARES = 0.00001 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 1 COMPARISON = F = 4.673	AND LEVEL 6 0.04728 SUM OF SQUARES = 0.01984 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.03192 †
LEVEL 1 COMPARISON = F = 37.349	AND LEVEL 7 0.12743 SUM OF SQUARES = 0.15860 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 5 COMPARISON = F = 4.593	AND LEVEL 6 0.04809 SUM OF SQUARES = 0.01950 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.03341 †

TAB. 3.2. A pH; Daten der Zeitpunkte vor, 3, 6, und 8 Stunden nach Versuchsbeginn; Gruppe = Level 1 - 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	0.07285	SUM OF SQUARES =	0.09009
F = 13.695	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00030	***
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-0.00418	SUM OF SQUARES =	0.00022
F = 0.033	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.02159	SUM OF SQUARES =	0.00941
F = 1.431	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.23349	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	-0.07963	SUM OF SQUARES =	0.09430
F = 14.336	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00022	***
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.11457	SUM OF SQUARES =	0.09228
F = 14.029	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00026	***
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	0.09887	SUM OF SQUARES =	0.14537
F = 22.100	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00001	***
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	0.06867	SUM OF SQUARES =	0.04527
F = 6.881	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00960	**
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.09443	SUM OF SQUARES =	0.12063
F = 18.339	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00003	***
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	-0.00678	SUM OF SQUARES =	0.00050
F = 0.076	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.10742	SUM OF SQUARES =	0.21075
F = 32.039	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	0.17172	SUM OF SQUARES =	0.32167
F = 48.902	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.19420	SUM OF SQUARES =	0.21551
F = 32.762	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 4	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	-0.10122	SUM OF SQUARES =	0.12454
F = 18.934	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00002	***

TAB. 3.2.B pH; Daten zu den Zeitintervallen 0,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod. Gruppe = Level 1 = 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 8.338	AND LEVEL 2 0.03909 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00419	0.04771 **
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.018	AND LEVEL 3 0.00205 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000	0.00011
LEVEL 2 COMPARISON = F = 2.027	AND LEVEL 4 0.01735 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.15561	0.01160
LEVEL 2 COMPARISON = F = 5.548	AND LEVEL 5 -0.03454 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.01920	0.03175 *
LEVEL 2 COMPARISON = F = 10.626	AND LEVEL 6 0.06304 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00125	0.06081 **
LEVEL 2 COMPARISON = F = 40.752	AND LEVEL 7 0.10030 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000	0.23320 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 61.115	AND LEVEL 7 0.13939 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000	0.34973 ***
LEVEL 5 COMPARISON = F = 19.969	AND LEVEL 6 0.09758 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00001	0.11427 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 5.632	AND LEVEL 3 0.04114 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.01832	0.03223 *
LEVEL 1 COMPARISON = F = 14.513	AND LEVEL 4 0.05644 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00017	0.08305 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.072	AND LEVEL 5 0.00455 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000	0.00041
LEVEL 1 COMPARISON = F = 23.437	AND LEVEL 6 0.10213 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000	0.13412 ***

TAB. 3.2.C pH; Zugrundegelegt sind alle Daten
über die gesamte Lebensdauer der
Versuchstiere.
Gruppe = Level 1 - 7

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 7.41427962085
 TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 211
 NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 2

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	14	7.44250	0.01742	7.40814	7.47686
1	2	9	7.42333	0.02172	7.38048	7.46619
1	3	1	7.48500	0.06516	7.35643	7.61357
1	4	4	7.44275	0.03258	7.37847	7.50703
2	1	31	7.44768	0.01170	7.42459	7.47077
2	2	19	7.39884	0.01495	7.36935	7.42834
2	3	12	7.39092	0.01881	7.35380	7.42803
2	4	4	7.40750	0.03258	7.34322	7.47178
3	1	13	7.43900	0.01807	7.40334	7.47466
3	2	6	7.41667	0.02660	7.36418	7.46916
3	3	4	7.41050	0.03258	7.34622	7.47478
3	4	2	7.40000	0.04608	7.30909	7.49091
4	1	19	7.44442	0.01495	7.41493	7.47392
4	2	12	7.39367	0.01881	7.35655	7.43078
4	3	6	7.35900	0.02660	7.30651	7.41149
4	4	3	7.38000	0.03762	7.30577	7.45423
5	1	9	7.44900	0.02172	7.40614	7.49186
5	2	7	7.39186	0.02463	7.34326	7.44045
5	3	4	7.47100	0.03258	7.40672	7.53528
5	4	4	7.46525	0.03258	7.40097	7.52953
6	1	7	7.43171	0.02463	7.38312	7.48031
6	2	2	7.31500	0.04608	7.22409	7.40591
6	3	3	7.36767	0.03762	7.29344	7.44190
6	4	1	7.32300	0.06516	7.19443	7.45157
7	1	8	7.38313	0.02304	7.25767	7.34858
7	2	7	7.31886	0.02463	7.27026	7.36745
7	3	8				
7	4	8				

Daten zu der Abb. 3.2.A

pH; Betrachtet ab Versuchsbeginn;
 Gruppe = Row 1 - 7; Zeitpunkt =
 Column 1 - 4 = vor, 3, 6, 8 Stunden
 nach Versuchsbeginn

CELL STATISTICS<TWO-WAY MEANS>

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 7.3641928984

TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 177

NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 2

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
					LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	4	7.45375	0.04055	7.37362	7.53388
1	2	6	7.43417	0.03311	7.36874	7.49959
1	3	5	7.44300	0.03627	7.37133	7.51467
1	4	9	7.43056	0.02703	7.37713	7.48398
2	1	13	7.39546	0.02249	7.35101	7.43991
2	2	18	7.39078	0.01912	7.35300	7.42855
2	3	16	7.36200	0.02028	7.32193	7.40207
2	4	11	7.29155	0.02445	7.24322	7.33987
3	1	4	7.43750	0.04055	7.35737	7.51763
3	2	5	7.44100	0.03627	7.36933	7.51267
3	3	2	7.38400	0.05735	7.27869	7.49732
3	4	5	7.23700	0.03627	7.16533	7.30867
4	1	5	7.37940	0.03627	7.30773	7.45107
4	2	11	7.37700	0.02445	7.32868	7.42532
4	3	6	7.36800	0.03311	7.30257	7.43343
4	4	9	7.26622	0.02703	7.21280	7.31964
5	1	4	7.48500	0.04055	7.40487	7.56513
5	2	7	7.41936	0.03065	7.35928	7.48043
5	3	5	7.42940	0.03627	7.35773	7.50107
5	4	4	7.46700	0.04055	7.38687	7.54713
6	1	0				
6	2	3	7.35533	0.04683	7.26281	7.44706
6	3	1	7.25500	0.08110	7.09474	7.41526
6	4	4	7.17075	0.04055	7.09062	7.25088
7	1	0				
7	2	7	7.29806	0.03065	7.23028	7.35943
7	3	5	7.27700	0.03627	7.20533	7.34867
7	4	8	7.23088	0.02867	7.17421	7.28754

Daten zu der ABB. 3.2.B

pH; Betrachtet in Zeit vor Tod.

Gruppe = Row 1 - 7; Zeitintervall =

Column = 1 - 4 = 0,5-5,5; 5,5-2,5;

2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	29	7.43789	0.01231	7.41360	7.46219
2	66	7.42086	0.00802	7.40504	7.43669
3	25	7.42596	0.01333	7.40825	7.45167
4	40	7.41155	0.01030	7.39122	7.43188
5	24	7.43871	0.01330	7.41246	7.46495
6	13	7.39862	0.01807	7.35496	7.42627
7	15	7.31047	0.01683	7.27727	7.34366

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	101	7.43279	0.00648	7.42000	7.44559
2	62	7.39060	0.00828	7.37427	7.40693
3	30	7.39863	0.01190	7.37516	7.42211
4	18	7.41806	0.01536	7.38775	7.44836

Daten zu der Abb. 3.2.C
pH (ROW MEANS); Betrachtet ab Versuchsbeginn;
Gruppe = Row 1 - 7; Zeitpunkt = Column 1 - 4 =
vor, 3, 6, 8 Stunden nach Versuchsbeginn.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	24	7.43792	0.01656	7.40520	7.47863
2	58	7.36507	0.01065	7.34493	7.38611
3	16	7.36925	0.02028	7.32918	7.40932
4	31	7.34348	0.01457	7.31470	7.37227
5	20	7.44470	0.01814	7.40886	7.48054
6	8	7.25950	0.02867	7.19384	7.30716
7	20	7.26620	0.01814	7.23636	7.30204

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	30	7.41810	0.01481	7.39864	7.44736
2	57	7.38751	0.01074	7.36620	7.40874
3	40	7.36925	0.01292	7.34391	7.39459
4	50	7.30122	0.01147	7.27856	7.32388

Daten zu der Abb. 3.2.D
pH (ROW MEANS); Betrachtet in Zeit vor Tod;
Gruppe = Row 1 - 7; Zeitintervall = Column
1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden
vor Tod.

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 10.971	AND LEVEL 2 71.74174 SUM OF SQUARES = 57575.24162 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00128 **
LEVEL 2 COMPARISON = F = 2.959	AND LEVEL 3 37.25559 SUM OF SQUARES = 15526.54535 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.08842
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.373	AND LEVEL 4 -11.00241 SUM OF SQUARES = 1957.99667 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.54266
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.296	AND LEVEL 5 11.02270 SUM OF SQUARES = 1552.06406 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.58773
LEVEL 2 COMPARISON = F = 3.200	AND LEVEL 6 47.41159 SUM OF SQUARES = 16795.32349 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.07656
LEVEL 1 COMPARISON = F = 16.979	AND LEVEL 3 108.99733 SUM OF SQUARES = 89103.14805 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 6.573	AND LEVEL 4 60.65933 SUM OF SQUARES = 34495.82550 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.01180 *
LEVEL 1 COMPARISON = F = 10.680	AND LEVEL 5 82.76444 SUM OF SQUARES = 56045.87216 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00147 **
LEVEL 1 COMPARISON = F = 15.218	AND LEVEL 6 119.15333 SUM OF SQUARES = 79861.03225 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00017 ***
LEVEL 5 COMPARISON = F = 1.514	AND LEVEL 6 36.38889 SUM OF SQUARES = 7944.90741 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.22134
LEVEL 3 COMPARISON = F = 4.174	AND LEVEL 4 -48.33800 SUM OF SQUARES = 21905.27104 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.04360 *

TAB. 3.3.A.a HZV; Daten der Zeitpunkte vor, 3, 6 und 8 Stunden nach Versuchsbeginn; Gruppe 1 - 6

SIMPLE CONTRASTS FOR COLUMNS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 12.172	AND LEVEL 2 53.28111 SUM OF SQUARES = 63874.72083 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00072 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 20.724	AND LEVEL 3 92.32254 SUM OF SQUARES = 106754.92334 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00001 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 29.406	AND LEVEL 4 123.73171 SUM OF SQUARES = 154320.11437 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 2 COMPARISON = F = 3.189	AND LEVEL 3 39.04143 SUM OF SQUARES = 16736.67767 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.07787
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.452	AND LEVEL 4 70.45860 SUM OF SQUARES = 44352.77181 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00447 **
LEVEL 3 COMPARISON = F = 1.269	AND LEVEL 4 31.46917 SUM OF SQUARES = 6764.81658 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.25066

TAB. 3.3.A.b HZV; Betrachtet ab Versuchsbeginn; Zeitpunkt = Level 1 - 4 = vor, 3, 6 und 8 Stunden nach Versuchsbeginn; Gruppe 1 - 6

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	103.85376	SUM OF SQUARES =	92007.79388
F = 17.305	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00009	***
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	41.32301	SUM OF SQUARES =	12425.45156
F = 2.337	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.13104	
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	-29.85306	SUM OF SQUARES =	8632.45621
F = 1.624	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.20699	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	1.98650	SUM OF SQUARES =	40.37263
F = 0.008	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	35.65079	SUM OF SQUARES =	6585.98100
F = 1.239	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.26970	
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	145.17677	SUM OF SQUARES =	104327.65467
F = 19.622	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00004	***
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	74.00070	SUM OF SQUARES =	32620.45000
F = 6.137	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.01577	*
LEVEL 5	AND LEVEL 1		
COMPARISON =	-105.04026	SUM OF SQUARES =	69005.30918
F = 12.979	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00060	***
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	139.50455	SUM OF SQUARES =	75556.48243
F = 14.211	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00035	***
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	33.66429	SUM OF SQUARES =	4759.79336
F = 0.895	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.34746	
LEVEL 4	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	31.83956	SUM OF SQUARES =	6833.47722
F = 1.285	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.26096	

TAB. 3.3.B HZV; Daten zu den Zeitintervallen 8,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod; Gruppe = Level 1 - 6

SIMPLE CONTRASTS FOR ROMS

LEVEL 1	AND LEVEL 2
COMPARISON =	70.47359 SUM OF SQUARES = 75252.17223
F = 8.988	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00338 **

LEVEL 2	AND LEVEL 3
COMPARISON =	19.62810 SUM OF SQUARES = 5392.01236
F = 0.638	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.42578

LEVEL 2	AND LEVEL 4
COMPARISON =	-32.05623 SUM OF SQUARES = 22692.88152
F = 2.686	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.10361

LEVEL 2	AND LEVEL 5
COMPARISON =	4.68127 SUM OF SQUARES = 410.40495
F = 0.049	SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000

LEVEL 2	AND LEVEL 6
COMPARISON =	34.92380 SUM OF SQUARES = 13143.56652
F = 1.556	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.21449

LEVEL 1	AND LEVEL 3
COMPARISON =	90.03167 SUM OF SQUARES = 76790.85161
F = 9.090	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00308 **

LEVEL 1	AND LEVEL 4
COMPARISON =	38.35829 SUM OF SQUARES = 18520.49333
F = 2.192	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.14109

LEVEL 1	AND LEVEL 5
COMPARISON =	75.03756 SUM OF SQUARES = 68638.75072
F = 7.770	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00610 **

LEVEL 1	AND LEVEL 6
COMPARISON =	105.35530 SUM OF SQUARES = 87411.13273
F = 10.347	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00163 **

LEVEL 3	AND LEVEL 4
COMPARISON =	-51.68137 SUM OF SQUARES = 31435.19485
F = 3.721	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.05388

LEVEL 5	AND LEVEL 6
COMPARISON =	30.32283 SUM OF SQUARES = 8162.97231
F = 0.966	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.32741

TAB. 3.3.C HZV; Zugrundegelegt sind alle Daten über die gesamte Lebensdauer der Versuchstiere.
Gruppe = Level 1 - 6

SIMPLE CONTRASTS FOR ROMS

LEVEL 1	AND LEVEL 2
COMPARISON =	18.03720 SUM OF SQUARES = 2348.44727
F = 11.450	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00228 **

TAB. 3.3.D HZV relativ; Daten zu den Zeitintervallen 8,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-0 Stunden vor Tod.
Gruppe 2 und 7 = Level 1 und 2

CELL STATISTICS<TWO-WAY MEANS>

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 305.254761905
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 126
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 1

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	7	367.42714	27.38855	313.13152	421.72276
1	2	4	378.74250	36.22106	298.91614	442.56886
1	3	2	438.92000	51.22431	337.34219	540.49781
1	4	2	351.00000	51.22431	249.42219	452.57781
2	1	22	348.30864	15.44471	317.68178	378.93558
2	2	13	286.30385	20.09183	246.46175	326.14594
2	3	6	232.25000	29.57437	173.60403	290.89597
2	4	3	197.95667	41.82447	115.01874	280.89460
3	1	8	312.09250	25.61215	261.30360	362.88140
3	2	3	235.10000	41.82447	152.16207	318.03793
3	3	2	232.35000	51.22431	130.77219	333.92781
3	4	2	166.55000	51.22431	64.97219	268.12781
4	1	12	366.56000	20.91224	325.09103	408.02897
4	2	7	309.73286	27.38855	255.43724	364.02843
4	3	3	217.66667	41.82447	134.72874	300.60460
4	4	3	218.33333	41.82447	135.39540	301.27126
5	1	8	356.00000	25.61215	305.21110	406.78890
5	2	6	273.50000	29.57437	214.85403	332.14597
5	3	2	214.50000	51.22431	112.92219	316.07781
5	4	2	177.00000	51.22431	75.42219	278.57781
6	1	6	277.70000	29.57437	219.05403	336.34597
6	2	2	220.25000	51.22431	118.67219	321.82781
6	3	1	201.00000	72.44211	58.14729	345.45271
6	4	0				

Daten zu der ABB. 3.3.A

HZV; Betrachtet ab Versuchsbeginn.

Gruppe = Row 1 - 6;

Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3, 6
und 8 Stunden nach Versuchsbeginn

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 224.776153846
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 91
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 0

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	3	354.10000	42.09834	270.07171	438.12829
1	2	3	323.33333	42.09834	239.30505	407.36162
1	3	3	275.26667	42.09834	191.23838	359.29495
1	4	2	323.00000	51.55973	220.08679	425.91321
2	1	9	265.34444	24.30549	216.83069	313.85820
2	2	10	248.57000	23.05821	202.54581	294.59419
2	3	9	197.75556	24.30549	149.24180	246.26931
2	4	10	150.50300	23.05821	104.47881	196.52719
3	1	2	210.95000	51.55973	108.03679	313.86321
3	2	3	188.13333	42.09834	104.10505	272.16162
3	3	2	155.85000	51.55973	52.93679	258.76321
3	4	2	131.20000	51.55973	28.28679	234.11321
4	1	4	229.00000	36.45823	156.22937	301.77063
4	2	5	287.70000	32.60923	222.69197	352.86803
4	3	1	281.00000	72.91646	135.45874	426.54126
4	4	3	181.10000	42.09834	97.07171	265.12829
5	1	3	211.33333	42.09834	127.30505	295.36162
5	2	5	209.60000	32.60923	144.51197	274.68803
5	3	3	213.33333	42.09834	129.30505	297.36162
5	4	3	210.66667	42.09834	134.63838	302.69495
6	1	1	201.00000	72.91646	56.25874	347.34126
6	2	1	107.50000	72.91646	41.95874	333.04126
6	3	3	189.33333	42.09834	105.30505	273.36162
6	4	1	117.00000	72.91646	-28.54126	262.54126

Daten zu der ARB: 3.3.B

HZV; Betrachtet in Zeit vor Tod.

Gruppe = Row 1 - 6;

Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-2,5;
2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	15	375.65333	18.78447	338.56236	412.74430
2	44	383.91159	10.92106	282.25513	325.56885
3	15	266.65688	18.78447	229.56583	303.74697
4	25	314.99488	14.48842	286.26346	343.72454
5	18	292.88389	17.87477	259.02962	326.74816
6	9	256.58888	24.14737	208.61576	304.38424

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	63	343.56254	9.12685	325.46488	361.66188
2	35	298.28143	12.24495	265.99969	314.56317
3	16	251.24888	18.11853	215.32682	287.15318
4	12	219.83883	20.91224	178.36187	261.29988

Daten zu der ABB. 3.3. C

HZV (ROW MEANS); Betrachtet ab Versuchsbeginn;
Gruppe = Row 1 - 6;
Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3, 6 und 8
Stunden nach Versuchsbeginn

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	11	318.55455	21.98514	274.67228	362.43689
2	38	214.70379	11.82061	191.09888	239.31078
3	9	173.37778	24.38549	124.86482	221.89153
4	13	244.55395	20.22339	204.18796	284.91973
5	14	212.71429	19.48774	173.81675	251.61182
6	6	179.05888	29.76882	119.63383	238.46697

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	22	255.64891	15.54584	224.61141	286.67041
2	27	247.94444	14.83278	219.93582	275.95387
3	21	289.82381	15.91168	178.86418	241.58352
4	21	177.68619	15.91168	145.84648	209.36598

Daten zu der ABB. 3.3. D

HZV (ROW MEANS); Betrachtet in Zeit vor Tod.
Gruppe = Row 1 - 6;
Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-
2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	20	335.61500	20.53237	294.96241	376.26759
2	63	265.20841	11.57995	242.38327	288.11355
3	18	245.58333	21.66410	202.73174	288.43493
4	34	297.26471	15.76295	266.08559	328.44382
5	28	260.60714	17.36992	226.24943	294.96485
6	13	230.28462	25.49208	179.86128	280.70795

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	7	355.88571	34.73985	286.37029	423.80114
2	8	313.12500	32.49615	248.84761	377.40239
3	10	294.35000	29.06544	236.85855	351.84145
4	21	302.17619	20.05706	262.58332	341.84906
5	34	284.88824	15.76295	253.70912	316.06735
6	45	290.27111	13.70150	263.16938	317.37284
7	30	249.35667	16.78094	216.16396	282.54937
8	21	177.60619	20.05706	137.93332	217.27906

Daten zu der ABB. 3.3.E

HZV (ROW MEANS); Zugrundegelegt sind alle Daten über die gesamte Lebensdauer der Versuchstiere. Gruppe = Row 1 - 6;

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 73.398625
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 32
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 0

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
					LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	3	84.33333	8.26842	67.34174	101.32493
1	2	3	92.33333	8.26842	75.34174	109.32493
1	3	5	81.50000	6.40469	68.33837	94.66163
2	1	5	79.00000	6.40469	65.83837	92.16163
2	2	8	74.37500	5.06335	63.96982	84.78018
2	3	8	52.62500	5.06335	42.21982	63.03018

Daten zu der ABB: 3.3.F

HZV relativ; Betrachtet in Zeit vor Tod;
Gruppe 2 und 7 = Row 1 und 2;
Zeitintervall = Column 1 - 3 = 8,5-5,5;
5,5-2,5; 2,5-0 Stunden vor Tod.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	11	85.22727	4.31804	76.58370	94.10084
2	21	67.19048	3.12517	60.76826	73.61270

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	8	81.00000	5.06335	70.84822	91.15178
2	11	79.27273	4.31804	70.30916	88.14630
3	13	63.73977	3.97202	55.56827	71.89327

Daten zu der ABB: 3.3.G

HZV relativ (ROW MEANS); Betrachtet in Zeit
vor Tod;
Gruppe 2 und 7 = Row 1 und 2;
Zeitintervall = Column 1 - 3 = 8,5-5,5;
5,5-2,5; 2,5-0 Stunden vor Tod.

SIMPLE CONTRASTS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 2.013	AND LEVEL 2 -0.91866 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.15697	7.57374
LEVEL 1 COMPARISON = F = 1.894	AND LEVEL 3 -1.05836 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.16967	7.12869
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.518	AND LEVEL 4 -0.49154 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.47242	1.94755
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.060	AND LEVEL 5 -0.21036 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000	0.22527
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.212	AND LEVEL 6 0.41357 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.64543	0.79819
LEVEL 1 COMPARISON = F = 3.385	AND LEVEL 7 1.65214 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.06672	12.73802
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.037	AND LEVEL 3 -0.13170 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000	0.14063
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.523	AND LEVEL 4 0.42712 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.46995	1.96939
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.888	AND LEVEL 5 0.70830 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.36939	3.04054
LEVEL 2 COMPARISON = F = 2.579	AND LEVEL 6 1.33223 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.10926	9.70612
LEVEL 2 COMPARISON = F = 9.605	AND LEVEL 7 2.57080 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00211	36.14304 **
LEVEL 5 COMPARISON = F = 0.386	AND LEVEL 6 0.62393 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.53474	1.45334

TAB. 3.4.A Hb - AUSGANGSKONZENTRATIONEN FÜR DIE GRUPPEN = LEVEL 1 - 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 3.069	AND LEVEL 2 -0.65951 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.08134	11.07237
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.243	AND LEVEL 3 -0.25349 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.62294	0.07496
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.763	AND LEVEL 4 0.31516 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.38332	2.75421
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.022	AND LEVEL 5 -0.06471 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000	0.07863
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.425	AND LEVEL 6 0.35919 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.51537	1.53211
LEVEL 2 COMPARISON = F = 13.667	AND LEVEL 7 1.65809 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00029	49.08927 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 4.591	AND LEVEL 7 0.98858 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.03336	16.56392 *
LEVEL 1 COMPARISON = F = 2.899	AND LEVEL 3 -0.91801 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.09018	10.46060
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.816	AND LEVEL 4 -0.34436 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.36732	2.94555
LEVEL 1 COMPARISON = F = 2.530	AND LEVEL 5 -0.72422 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.11327	9.12913
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.283	AND LEVEL 6 -0.30032 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.59548	1.02020
LEVEL 5 COMPARISON = F = 0.486	AND LEVEL 6 0.42390 SUM OF SQUARES = SIGNIFICANCE LEVEL = 0.48631	1.75516

TAB. 3.4.B Hb; Zugrundegelegt sind alle Hb-Werte
über die gesamte Lebensdauer der Ver-
suchstiere.
Gruppe = Level 1 - 7

CELL STATISTICS

OVERALL MEAN = 8.69141384348
NUMBER OF OBSERVATIONS = 92

LEVEL	N	LEVEL MEAN	STANDARD ERROR	95% CONFIDENCE LOWER LIM	INTERVAL UPPER LIM
1	14	8.3421	0.5185	7.3115	9.3728
2	25	9.2688	0.3880	8.4895	10.0321
3	12	9.3925	0.5600	8.2792	10.5858
4	19	8.8337	0.4450	7.9489	9.7184
5	8	8.5525	0.6858	7.1890	9.9160
6	7	7.9286	0.7332	6.4710	9.3862
7	7	6.6988	0.7332	5.2324	8.1476

Daten zu der ABB. 3.4.A
Hb-Ausgangskonzentrationen für die Grup-
pen 1 - 7

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE LOWER LIM	INTERVAL UPPER LIM
1	46	7.99435	0.28005	7.44208	8.54661
2	57	8.65386	0.25158	8.15774	9.14998
3	17	8.91235	0.46067	8.00390	9.82080
4	54	8.33870	0.25848	7.82899	8.84842
5	28	8.71857	0.35895	8.01071	9.42643
6	15	8.29467	0.49043	7.32755	9.26179
7	26	6.99577	0.37250	6.26119	7.73035

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE LOWER LIM	INTERVAL UPPER LIM
1	92	8.69141	0.19803	8.30090	9.08192
2	52	8.02308	0.26340	7.50365	8.54250
3	35	7.83343	0.32106	7.20830	8.46656
4	36	8.52806	0.31657	7.90378	9.15233
5	7	8.51286	0.71791	7.09714	9.92857
6	8	7.42875	0.67154	6.10447	8.75303
7	6	6.78500	0.77543	5.25585	8.31415
8	4	8.23500	0.94971	6.36218	10.10782
9	3	7.52667	1.09662	5.36412	9.68921

Daten zu der ABB. 3.4.B
Hb; (ROW MEANS) Zugrundegelegt sind alle
Hb-Werte über die gesamte Lebensdauer der
Versuchstiere. Gruppe = Row 1 - 7.

DATA			
X	Y	STD ERROR OF ROW MEAN	N
0.0	8.96	0.95	5
0.5	8.50	1.03	4
1.0	9.45	1.16	4
1.5	10.17	1.26	3
2.0	11.18	1.82	3
2.5	12.43	1.78	3
3.0	14.48	3.46	3
3.5	13.66	3.36	3
4.0	13.02	3.15	3
4.5	12.54	3.24	3
5.0	11.98	3.15	3
5.5	11.66	3.22	3
6.0	11.53	3.35	3
6.5	13.00	3.67	3
7.0	15.68	5.97	2
7.5	16.48	6.40	2
8.0	18.00	7.60	2

Daten zu der Abb. 3.5.A

Zeit ab Versuchsbeginn in Stunden (X)-
mittlerer rechtsventrikulärer Druck
(mm Hg) der Tiere der Gruppe 2 (Y)

DATA			
X	Y	STD ERROR OF ROW MEAN	N
0.0	2143	278.6	5
0.5	2100	307.0	4
1.0	2335	262.2	4
1.5	2705	347.3	3
2.0	2968	422.5	3
2.5	3388	347.4	3
3.0	4236	970.8	3
3.5	4045	863.0	3
4.0	3927	750.0	3
4.5	3839	685.3	3
5.0	3787	763.5	3
5.5	3875	872.7	3
6.0	3999	992.7	3
6.5	4167	921.5	3
7.0	5175	786.5	2
7.5	5959	1204.0	2
8.0	7466	1254.0	2

Daten zu der Abb. 3.5.B

Zeit ab Versuchsbeginn in Stunden (X)-
mittlerer pulmonaler Gefäßwiderstand
(dyn·s·cm⁻⁵) der Tiere der Gruppe 2 (Y)

DATA			
X	Y	STD ERROR OF ROW MEAN	N
0.0			
0.5	13.42	2.17	2
1.0	15.47	1.94	5
1.5	15.30	2.19	5
2.0	14.85	2.97	5
2.5	13.63	4.12	4
3.0	12.98	4.21	4
3.5	12.09	3.64	4
4.0	13.69	3.96	3
4.5	13.47	3.43	3
5.0	13.09	2.57	3
5.5	13.19	2.48	3
6.0	13.41	2.52	3
6.5	13.14	3.04	3
7.0	12.96	3.31	3
7.5	12.72	3.81	3
8.0	12.97	4.17	3
8.5	11.68	2.14	3
9.0	11.62	2.46	3
9.5	10.90	1.58	2
10.0	11.28	1.36	2

Daten zu der ABB. 3.5.C

Zeit vor Tod in Stunden (X) -
mittlerer rechtsventrikulärer Druck
(mm Hg) der Tiere der Gruppe 2 (Y)

DATA			
X	Y	STD ERROR OF ROW MEAN	N
0.0			
0.5	7122	825.5	2
1.0	8706	1367.0	4
1.5	7134	1215.0	5
2.0	6025	1219.0	5
2.5	5068	1620.0	4
3.0	4760	1468.0	4
3.5	4301	1210.0	4
4.0	4875	796.9	3
4.5	5076	811.5	3
5.0	5212	887.6	3
5.5	4595	635.6	3
6.0	4360	541.5	3
6.5	3778	699.0	3
7.0	3823	788.4	3
7.5	3746	1004.0	3
8.0	3787	1196.0	3
8.5	3208	432.9	3
9.0	3296	351.5	2
9.5	3151	190.5	2
10.0	3070	59.0	2

Daten zu der ABB. 3.5.D

Zeit vor Tod in Stunden (X) - mitt-
lerer pulmonaler Gefäßwiderstand
(dyn·s·cm⁻⁵) der Tiere der Gruppe 2 (Y)

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	-1.42343	SUM OF SQUARES =	32.73010
F = 1.578	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.21121	
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-2.89224	SUM OF SQUARES =	85.20822
F = 4.108	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.04464	*
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.45027	SUM OF SQUARES =	3.35888
F = 0.162	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	0.82187	SUM OF SQUARES =	7.04847
F = 0.340	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.56889	
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	-0.89542	SUM OF SQUARES =	6.87232
F = 0.331	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.56583	
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	0.77000	SUM OF SQUARES =	5.92908
F = 0.286	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.59376	
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-1.37881	SUM OF SQUARES =	21.75306
F = 1.049	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.30761	
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	1.87370	SUM OF SQUARES =	63.14469
F = 3.044	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.08329	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	2.24530	SUM OF SQUARES =	55.35642
F = 2.669	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.10465	
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.52801	SUM OF SQUARES =	2.49137
F = 0.120	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	2.19343	SUM OF SQUARES =	50.51685
F = 2.436	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.12095	
LEVEL 3	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	3.25251	SUM OF SQUARES =	123.22334
F = 5.941	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.01609	*
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	-1.71729	SUM OF SQUARES =	20.22234
F = 0.975	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.32520	
LEVEL 4	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	0.37160	SUM OF SQUARES =	1.54244
F = 0.074	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 4	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	0.37160	SUM OF SQUARES =	1.54244
F = 0.074	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	

TAB. 3.6.A Shuntanteil des HZV; Daten der Zeitpunkte vor, 3, 6 und 8 Stunden nach Versuchsbeginn; Gruppe = Level 1 - 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	0.44000	SUM OF SQUARES =	1.98322
F = 0.094	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-5.00667	SUM OF SQUARES =	65.00612
F = 3.135	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00076	
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	-0.18273	SUM OF SQUARES =	0.35874
F = 0.017	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	2.96000	SUM OF SQUARES =	55.19808
F = 2.630	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.10914	
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	3.65500	SUM OF SQUARES =	70.13488
F = 3.341	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.07160	
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	-0.18294	SUM OF SQUARES =	0.31442
F = 0.015	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-4.56667	SUM OF SQUARES =	54.40290
F = 2.592	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.11168	
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.25727	SUM OF SQUARES =	0.69341
F = 0.033	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	3.40000	SUM OF SQUARES =	71.75172
F = 3.418	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.06840	
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	4.09500	SUM OF SQUARES =	86.95050
F = 4.142	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.04541	*
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	0.25706	SUM OF SQUARES =	0.60721
F = 0.029	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 3	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	4.82394	SUM OF SQUARES =	61.43383
F = 2.927	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.09132	
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.69500	SUM OF SQUARES =	1.90191
F = 0.091	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	

TAB. 3.6.B Shuntanteil des HZV; Daten zu den Zeitintervallen 0,5-5,5; 5,5,-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.
Gruppe = Level 1 = 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	-0.07604	SUM OF SQUARES =	0.13025
F = 0.006	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-3.34515	SUM OF SQUARES =	135.63671
F = 6.356	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.01258	*
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.31822	SUM OF SQUARES =	2.58116
F = 0.121	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	1.02360	SUM OF SQUARES =	16.00740
F = 0.750	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.38760	
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.26427	SUM OF SQUARES =	0.80581
F = 0.038	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	0.98610	SUM OF SQUARES =	15.76854
F = 0.739	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.39116	
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	0.91006	SUM OF SQUARES =	12.53784
F = 0.588	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.44439	
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-3.42119	SUM OF SQUARES =	134.70482
F = 6.313	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.01288	*
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.24218	SUM OF SQUARES =	1.34452
F = 0.063	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	0.94756	SUM OF SQUARES =	12.85524
F = 0.602	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.43869	
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.18823	SUM OF SQUARES =	0.38909
F = 0.018	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	0.91006	SUM OF SQUARES =	12.53784
F = 0.588	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.44439	

TAB. 3.6.C Shuntanteil des HZV; Zugrundegelegt sind alle Daten über die gesamte Lebensdauer der Versuchstiere.
Gruppe = Level 1 - 7

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 19.7326111111
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 162
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 1

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	13	20.61538	1.26318	17.51696	22.51381
1	2	9	20.50000	1.51886	17.49727	23.50273
1	3	4	18.92500	2.27789	14.42891	23.42909
1	4	4	15.17500	2.27789	10.67891	19.67989
2	1	21	21.29571	0.99381	19.32997	23.26146
2	2	4	17.88750	2.27789	13.38341	22.31159
2	3	3	21.62667	2.62936	16.42579	26.82754
2	4	7	20.63571	1.72132	17.23894	24.04849
3	1	11	22.93182	1.37314	20.21575	25.64789
3	2	3	23.18333	2.62936	17.98246	28.38421
3	3	1	20.80000	4.55419	10.99182	29.00818
3	4	2	17.56400	3.22030	11.19425	23.93375
4	1	19	20.78158	1.04480	18.71496	22.84820
4	2	10	16.44200	1.44016	13.59336	19.29064
4	3	5	16.88600	2.03669	12.57742	20.63458
4	4	3	19.24333	2.62936	14.04246	24.44421
5	1	6	22.28500	1.85924	18.60742	25.96258
5	2	4	18.21250	2.27789	13.70841	22.71659
5	3	3	14.37800	2.62936	9.16912	19.57088
5	4	3	15.70000	2.62936	10.49912	20.90888
6	1	7	25.19286	1.72132	21.78888	28.59763
6	2	2	11.76750	3.22030	5.39775	18.13725
6	3	2	13.96800	3.22030	7.59025	20.32975
6	4	1	15.38000	4.55419	6.37182	24.38818
7	1	7	19.07143	1.72132	15.66666	22.47620
7	2	7	17.97143	1.72132	14.56666	21.37620
7	3	1	19.70000	4.55419	10.69182	28.70818
7	4	8				

Daten zu der ABB. 3.6.A

Shuntanteil des HZV; Betrachtet ab Versuchs-
beginn; Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitpunkt = Level 1 - 4 = vor, 3, 6 und 8
Stunden nach Versuchsbeginn.

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 17.2651010101
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 99
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 3

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
					LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	3	15.16667	2.64519	9.89480	20.43853
1	2	6	19.01667	1.87043	15.28890	22.74444
1	3	5	19.64000	2.04896	15.55643	23.72357
1	4	6	16.76667	1.87043	13.03890	20.49444
2	1	4	19.57750	2.29080	15.81193	24.14307
2	2	9	20.08556	1.52720	16.96184	23.04927
2	3	3	13.00000	2.64519	7.72814	18.27186
2	4	5	13.94400	2.04896	9.86043	18.02757
3	1	3	22.48667	2.64519	17.21400	27.75853
3	2	0				
3	3	0				
3	4	0				
4	1	4	16.23500	2.29080	11.66943	20.80057
4	2	0	16.56500	1.61984	13.33666	19.79334
4	3	4	16.56000	2.29080	11.99443	21.12557
4	4	6	20.81333	1.87043	17.08556	24.54110
5	1	3	11.05000	2.64519	5.77814	16.32186
5	2	3	15.35333	2.64519	10.08147	20.62520
5	3	1	16.21000	4.58160	7.07886	25.34114
5	4	2	17.63000	3.23968	11.17331	24.08669
6	1	2	11.96750	3.23968	5.51081	18.42419
6	2	2	14.25000	3.23968	7.79931	20.71169
6	3	1	16.57000	4.58160	7.43886	25.70114
6	4	2	13.88000	3.23968	7.42331	20.33669
7	1	2	16.10000	3.23968	9.64331	22.55669
7	2	7	18.76714	1.73168	15.31590	22.21839
7	3	3	19.20000	2.64519	13.92814	24.47186
7	4	5	15.02000	2.04896	11.73643	19.90357

Daten zu der Abb. 3.6.B

Shuntanteil des HZV; Betrachtet in Zeit vor Tod;

Gruppe = Row 1 - 7;

Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-2,5;

2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	30	19.37000	0.83148	17.72534	21.01466
2	35	20.79343	0.76980	19.27677	22.31609
3	17	22.17224	1.10455	19.98743	24.35704
4	37	18.91973	0.74870	17.43879	20.40067
5	16	18.54813	1.13855	16.29608	20.80017
6	12	20.26542	1.31468	17.66498	22.86586
7	15	18.60000	1.17589	16.27410	20.92598

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	84	21.40560	0.49690	20.42272	22.38847
2	39	18.25345	0.72925	16.81100	19.69593
3	19	17.59684	1.04480	15.53022	19.66346
4	28	18.02448	1.01835	16.01011	20.03869

Daten zu der ABB. 3.6.C

Shuntanteil des HZV; (ROW MEANS) Betrachtet
ab Versuchsbeginn; Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3, 6, 8
Stunden nach Versuchsbeginn

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	20	17.92888	1.02448	15.87822	19.96178
2	21	17.48000	0.99979	15.48742	19.47258
3	3	22.48667	2.64519	17.21480	27.75853
4	22	17.66273	0.97680	15.71596	19.60949
5	9	14.52003	1.52720	11.47629	17.56371
6	7	13.82500	1.73168	10.37375	17.27625
7	17	17.66294	1.11120	15.44832	19.87757

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	21	16.45214	0.99979	14.45957	18.44472
2	35	18.07457	0.77443	16.53113	19.61802
3	17	17.28353	1.11120	15.06890	19.49816
4	26	16.82000	0.89853	15.02924	18.61076

Daten zu der ABB. 3.6.D

Shuntanteil des HZV; (ROW MEANS) Betrachtet
in Zeit vor Tod. Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-
2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	10.84366	SUM OF SQUARES =	2534.07372
F = 31.452		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	1.65530	SUM OF SQUARES =	48.22449
F = 0.599		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.44010
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	-0.68678	SUM OF SQUARES =	11.74718
F = 0.146		SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	-6.39678	SUM OF SQUARES =	720.17085
F = 8.939		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00316 **
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	-2.94726	SUM OF SQUARES =	94.34033
F = 1.171		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.28059
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	-23.04568	SUM OF SQUARES =	7179.49206
F = 89.109		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	12.49896	SUM OF SQUARES =	2142.50001
F = 26.592		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	10.15688	SUM OF SQUARES =	1833.99306
F = 22.763		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	4.44687	SUM OF SQUARES =	271.19505
F = 3.366		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.06813
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	7.89639	SUM OF SQUARES =	576.41923
F = 7.154		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00813 **
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	-12.20202	SUM OF SQUARES =	1652.97556
F = 20.516		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00001 ***
LEVEL 3	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	-2.34208	SUM OF SQUARES =	82.28032
F = 1.021		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.31352
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	3.44952	SUM OF SQUARES =	100.33906
F = 1.245		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.26585

TAB. 3.7.A $p_{0.05}$; Daten der Zeitpunkte vor, 3, 6, und 8 Stunden nach Versuchsbeginn.
Gruppe = Level 1 - 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2
COMPARISON =	21.68768 SUM OF SQUARES = 7885.28099
F = 61.036	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 3
COMPARISON =	23.59167 SUM OF SQUARES = 5343.04067
F = 41.358	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 4
COMPARISON =	15.96417 SUM OF SQUARES = 3398.06156
F = 26.303	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 5
COMPARISON =	12.45417 SUM OF SQUARES = 1692.06837
F = 13.097	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00040 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 6
COMPARISON =	17.70417 SUM OF SQUARES = 2364.21442
F = 18.300	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00003 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 7
COMPARISON =	-8.27917 SUM OF SQUARES = 767.69953
F = 5.942	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.01594 *
LEVEL 2	AND LEVEL 3
COMPARISON =	1.98399 SUM OF SQUARES = 49.17580
F = 0.381	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.53819
LEVEL 2	AND LEVEL 4
COMPARISON =	-5.64351 SUM OF SQUARES = 626.00135
F = 4.846	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.02924 *
LEVEL 2	AND LEVEL 5
COMPARISON =	-9.15351 SUM OF SQUARES = 1240.47875
F = 9.602	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00232 **
LEVEL 2	AND LEVEL 6
COMPARISON =	-3.90351 SUM OF SQUARES = 140.49761
F = 1.088	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.29869
LEVEL 2	AND LEVEL 7
COMPARISON =	-29.88684 SUM OF SQUARES = 13707.54266
F = 106.103	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 3	AND LEVEL 4
COMPARISON =	-7.62750 SUM OF SQUARES = 607.08267
F = 4.699	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.03175 *
LEVEL 5	AND LEVEL 6
COMPARISON =	5.25000 SUM OF SQUARES = 195.60484
F = 1.514	SIGNIFICANCE LEVEL = 0.22043

TAB. 3.7.B pO_2 ; Daten zu den Zeitintervallen 0,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-1 und 1-0 Stunden vor Tod. Gruppe = Level 1 = 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	14.40750	SUM OF SQUARES =	6442.01554
F = 63.760		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	1.25812	SUM OF SQUARES =	38.37281
F = 0.380		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.53822
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	-3.69621	SUM OF SQUARES =	522.86536
F = 5.175		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.02369 *
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	-7.23667	SUM OF SQUARES =	1386.24735
F = 13.720		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00026 ***
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	-4.85472	SUM OF SQUARES =	359.51687
F = 3.558		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.06031
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	-25.04083	SUM OF SQUARES =	14470.23079
F = 143.219		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	-10.63333	SUM OF SQUARES =	2035.22000
F = 20.144		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00001 ***
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	2.30194	SUM OF SQUARES =	68.08391
F = 0.674		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.41242
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	15.66563	SUM OF SQUARES =	4539.51950
F = 45.425		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	10.71129	SUM OF SQUARES =	2991.60332
F = 29.609		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000 ***
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	7.17083	SUM OF SQUARES =	1028.41701
F = 10.179		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00159 **
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	9.55278	SUM OF SQUARES =	1173.20581
F = 11.613		SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00075 ***

TAB. 3.7.C pO_2 ; Zugrundegelegt sind alle Daten
über die gesamte Lebensdauer der Ver-
suchstiere.
Gruppe = Level 1 - 7

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 85.324537037
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 216
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 1

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	14	89.26429	2.39870	84.53166	93.99692
1	2	9	95.72222	2.99170	89.81960	101.62485
1	3	5	92.92000	4.01379	85.00079	100.83921
1	4	4	91.37500	4.48755	82.52106	100.22894
2	1	30	89.47000	1.63862	86.23700	92.70300
2	2	18	73.55278	2.11545	69.37899	77.72657
2	3	13	76.63077	2.48925	71.71949	81.54205
2	4	5	69.30000	4.01379	61.38079	77.21921
3	1	12	91.32500	2.59089	86.21318	96.43682
3	2	6	67.25000	3.66407	60.02079	74.47921
3	3	4	71.90000	4.48755	63.04606	80.75394
3	4	2	59.50000	6.34636	46.97864	72.02136
4	1	19	90.14211	2.05903	86.07964	94.20457
4	2	12	71.51250	2.59089	66.40068	76.62432
4	3	6	81.11667	3.66407	73.89745	88.34588
4	4	3	71.00000	5.18178	60.77635	81.22365
5	1	9	88.00000	2.99170	82.09737	93.90263
5	2	7	92.17857	3.39227	85.48562	98.87152
5	3	4	86.25000	4.48755	71.39606	89.10394
5	4	4	85.25000	4.48755	76.39606	94.10394
6	1	7	90.85714	3.39227	84.16419	97.55009
6	2	2	73.62500	6.34636	61.10364	86.14636
6	3	3	83.33333	5.18178	73.10968	93.55698
6	4	1	59.00000	8.97510	41.29212	76.70788
7	1	8	105.12500	3.17318	98.86432	111.38568
7	2	7	103.57143	3.39227	96.87848	110.26438
7	3	2	102.00000	6.34636	89.47864	114.52136
7	4	0				

Daten zu der ABB. 3.7.A

PO₂; Betrachtet ab Versuchsbeginn;
Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3,
6, 8 Stunden nach Versuchsbeginn.

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 79.8310055866
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 179
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 0

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
					LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	4	93.17500	5.68312	81.94516	104.40484
1	2	6	96.60000	4.64025	87.43087	105.76913
1	3	5	89.60000	5.08314	79.55572	99.64428
1	4	9	89.88889	3.78875	82.40233	97.37545
2	1	11	74.62273	3.42705	67.85088	81.39458
2	2	19	70.65769	2.60759	65.50529	75.81050
2	3	12	70.00833	3.28115	63.52478	76.49189
2	4	15	67.46667	2.93475	61.66760	73.26573
3	1	3	81.10000	6.56230	68.13289	94.06711
3	2	6	66.26667	4.64025	57.09754	75.43580
3	3	2	76.00000	8.03714	60.11060	91.88140
3	4	5	60.50000	5.08314	50.45572	70.54428
4	1	5	86.06000	5.08314	76.01572	96.10428
4	2	10	70.80000	3.59432	63.69762	77.90238
4	3	5	76.16000	5.08314	66.11572	86.20428
4	4	10	76.36000	3.59432	69.25762	83.46238
5	1	4	89.00000	5.68312	77.77016	100.22984
5	2	7	80.85714	4.29603	72.36818	89.34611
5	3	4	77.31250	5.68312	66.08266	88.54234
5	4	5	72.15000	5.08314	62.10572	82.19428
6	1	3	77.10000	6.56230	64.13289	90.06711
6	2	3	77.41667	6.56230	64.44956	90.38377
6	3	3	70.60000	6.56230	57.63289	83.56711
6	4	2	71.25000	8.03714	55.36860	87.13140
7	1	3	97.33333	6.56230	84.36623	110.30044
7	2	7	104.42857	4.29603	95.93961	112.91754
7	3	5	96.53333	5.08314	86.45572	106.54428
7	4	6	100.25000	4.64025	91.08087	109.41913

Daten zu der ABB. 3.7.B

pO_2 ; Betrachtet in Zeit vor Tod.

Gruppe = Row 1 - 7;

Zeitintervall = Column 1 - 4 =

8,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-1; 1-0

Stunden vor Tod.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	32	91.91563	1.58659	88.78528	95.04597
2	66	81.07197	1.10476	78.89228	83.25166
3	24	79.41667	1.83204	75.00206	83.03127
4	40	81.76375	1.41909	78.96389	84.56361
5	24	87.46975	1.83204	83.85414	91.08336
6	13	84.01923	2.48925	79.10795	88.93051
7	17	104.11765	2.17678	99.82286	108.41244

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	99	91.02424	0.90203	89.24453	92.80395
2	61	81.38889	1.14914	79.11962	83.65415
3	37	81.35405	1.47550	78.44290	84.26521
4	19	76.00000	2.05903	71.93753	80.06247

Daten zu der ABB. 3.7.C

p0₂; (ROW MEANS) Betrachtet ab Versuchsbeginn; Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3, 6, 8
Stunden nach Versuchsbeginn

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	24	92.05417	2.32012	87.46900	96.03973
2	57	70.44649	1.50550	67.47163	73.42135
3	16	68.46250	2.84156	62.84750	74.07742
4	30	76.09000	2.07518	71.98944	80.19056
5	20	79.60000	2.54157	74.57786	84.62214
6	11	74.35000	3.42705	67.57015	81.12185
7	21	100.33333	2.48032	95.43223	105.23444

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	33	83.22576	1.97861	79.31603	87.13549
2	58	78.56810	1.49246	75.61900	81.51721
3	36	78.45694	1.89437	74.71366	82.20023
4	52	76.76635	1.57621	73.65175	79.88094

Daten zu der ABB. 3.7.D

p0₂; (ROW MEANS) Betrachtet in Zeit vor Tod
Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 5.403	AND LEVEL 2 2.17362 SUM OF SQUARES = 102.31951 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.02114 *
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.002	AND LEVEL 3 0.04308 SUM OF SQUARES = 0.03477 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.006	AND LEVEL 4 -0.06513 SUM OF SQUARES = 0.10798 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.352	AND LEVEL 5 0.61440 SUM OF SQUARES = 6.67026 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.55354
LEVEL 2 COMPARISON = F = 1.798	AND LEVEL 6 1.82898 SUM OF SQUARES = 34.04450 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.18156
LEVEL 2 COMPARISON = F = 18.769	AND LEVEL 7 5.11967 SUM OF SQUARES = 355.40846 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00002 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 3.722	AND LEVEL 3 2.21671 SUM OF SQUARES = 70.48745 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.05516
LEVEL 1 COMPARISON = F = 4.219	AND LEVEL 4 2.10350 SUM OF SQUARES = 79.90198 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.04132 *
LEVEL 1 COMPARISON = F = 5.629	AND LEVEL 5 2.78002 SUM OF SQUARES = 106.60197 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.01865 *
LEVEL 1 COMPARISON = F = 7.384	AND LEVEL 6 4.00260 SUM OF SQUARES = 139.81824 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00718 **
LEVEL 1 COMPARISON = F = 31.185	AND LEVEL 7 7.29329 SUM OF SQUARES = 590.54070 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 3 COMPARISON = F = 0.010	AND LEVEL 4 -0.10321 SUM OF SQUARES = 0.18630 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 5 COMPARISON = F = 0.623	AND LEVEL 6 1.21459 SUM OF SQUARES = 11.80170 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.43083

TAB. 3.8.A pCO₂; Daten der Zeitpunkte vor, 3, 6
und 8 Stunden nach Versuchsbeginn.
Gruppe = Level 1 - 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	2.58091	SUM OF SQUARES =	115.75706
F = 5.160	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.02453	*
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	0.22821	SUM OF SQUARES =	0.65066
F = 0.029	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.86675	SUM OF SQUARES =	14.76621
F = 0.658	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.41848	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	0.64414	SUM OF SQUARES =	6.36728
F = 0.284	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.53499	
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	2.70009	SUM OF SQUARES =	62.02343
F = 2.765	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.09844	
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	3.67759	SUM OF SQUARES =	200.23510
F = 8.925	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00328	**
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	2.80912	SUM OF SQUARES =	76.98715
F = 3.432	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.06591	
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	3.44767	SUM OF SQUARES =	162.08735
F = 7.225	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00800	**
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	3.22505	SUM OF SQUARES =	118.70629
F = 5.291	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.02280	*
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	5.28100	SUM OF SQUARES =	199.20686
F = 8.880	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00336	**
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	6.25850	SUM OF SQUARES =	435.20914
F = 19.399	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00002	***
LEVEL 3	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.63854	SUM OF SQUARES =	4.25463
F = 0.190	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	2.05595	SUM OF SQUARES =	28.63411
F = 1.276	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.26037	

TAB. 3.8^b pCD₂; Daten zu den Zeitintervallen
0,5-1,5; 1,5-2,5; 2,5-4; 4-5 Stunden
vor Tod.
Gruppe = Level 1 - 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	2.89391	SUM OF SQUARES =	244.58604
F = 11.143	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00096	***
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-0.13564	SUM OF SQUARES =	0.45762
F = 0.021	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	0.01956	SUM OF SQUARES =	0.01324
F = 0.001	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	0.06032	SUM OF SQUARES =	0.09656
F = 0.004	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	1.79365	SUM OF SQUARES =	49.14999
F = 2.239	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.13570	
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	3.37921	SUM OF SQUARES =	264.11992
F = 12.033	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00061	***
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	6.10222	SUM OF SQUARES =	687.95769
F = 31.341	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	1.73333	SUM OF SQUARES =	36.05333
F = 1.642	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.20106	
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	2.66737	SUM OF SQUARES =	135.45642
F = 6.171	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.01358	*
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	2.82158	SUM OF SQUARES =	207.58896
F = 9.457	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00231	**
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	2.86333	SUM OF SQUARES =	163.97356
F = 7.470	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00668	**
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	4.59667	SUM OF SQUARES =	271.66300
F = 12.376	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00051	***

TAB. 3.8.C pCO₂; Zugrundegelegt sind alle Daten über die gesamte Lebensdauer der Versuchstiere.
Gruppe = Level 1 - 7

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 20.5470319635
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 219
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 1

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	14	22.37857	1.16302	20.08394	24.67320
1	2	9	24.36667	1.45054	21.50476	27.22858
1	3	5	21.57000	1.94610	17.73035	25.40965
1	4	4	23.57500	2.17581	19.28214	27.86786
2	1	30	21.06000	0.79449	19.49247	22.62753
2	2	19	20.68526	0.99833	18.71556	22.65496
2	3	13	20.98308	1.20692	18.60182	23.36433
2	4	5	19.03000	1.94610	15.19035	22.86965
3	1	13	21.03077	1.20692	18.64952	23.41202
3	2	6	21.85233	1.77654	18.35323	25.36344
3	3	4	18.50000	2.17581	14.20714	22.79286
3	4	3	20.26667	2.51240	15.30970	25.22364
4	1	20	22.20000	0.97305	20.28017	24.11983
4	2	12	20.90000	1.25620	18.42151	23.37849
4	3	6	17.52500	1.77654	14.01989	21.03011
4	4	3	18.33333	2.51240	13.37636	23.29030
5	1	9	20.02222	1.45054	17.16031	22.88413
5	2	7	20.01429	1.64475	16.76919	23.25939
5	3	4	21.01250	2.17581	16.71964	25.30536
5	4	4	19.95000	2.17581	15.65714	24.24286
6	1	7	20.39286	1.64475	17.14776	23.63796
6	2	2	17.75000	3.07705	11.67897	23.82103
6	3	2	16.25000	3.07705	10.17897	22.32103
6	4	1	16.75000	4.35161	8.16427	25.33573
7	1	8	16.58125	1.53853	13.54574	19.61676
7	2	7	14.77143	1.64475	11.52633	18.01653
7	3	2	15.15000	3.07705	9.07897	21.22103
7	4	0				

Daten zu der ABB. 3.8.A

pCO₂; Betrachtet ab Versuchsbeginn;
Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3,
6, 8 Stunden nach Versuchsbeginn

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 18.1325698324

TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 179

NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 0

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
					LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	5	20.39000	2.11823	16.20438	24.57562
1	2	6	20.76667	1.93367	16.94574	24.59759
1	3	5	23.03000	2.11823	18.84438	27.21562
1	4	9	20.80000	1.57883	17.68023	23.91977
2	1	12	20.71917	1.36731	19.01736	23.42097
2	2	18	20.11389	1.11640	17.90788	22.31990
2	3	11	19.52273	1.42811	16.70079	22.34467
2	4	16	14.58438	1.18412	12.24454	16.92421
3	1	4	20.62500	2.36825	15.94534	25.30466
3	2	4	17.29750	2.36825	12.60784	21.96716
3	3	3	18.93333	2.73462	13.42973	24.23694
3	4	5	17.08000	2.11823	12.89438	21.26562
4	1	5	22.06000	2.11823	17.87438	26.24562
4	2	10	19.45000	1.49781	16.45032	22.40968
4	3	5	20.18000	2.11823	15.99438	24.36562
4	4	10	12.55500	1.49781	9.59532	15.51468
5	1	5	20.29000	2.11823	16.10438	24.47562
5	2	7	19.57143	1.79023	16.03394	23.10892
5	3	3	19.16667	2.73462	13.76306	24.57027
5	4	6	13.43333	1.93367	9.61241	17.25426
6	1	2	15.75000	3.34921	9.13196	22.36804
6	2	2	16.00000	3.34921	9.38196	22.61804
6	3	3	18.38333	2.73462	12.97973	23.78694
6	4	3	13.36667	2.73462	7.96306	18.77027
7	1	2	16.85000	3.34921	10.23196	23.46804
7	2	6	17.41667	1.93367	13.59574	21.23759
7	3	5	17.50000	2.11823	13.31438	21.69562
7	4	7	10.32143	1.79023	6.78394	13.85892

Daten zu der ABB. 3.8.8

pCO₂; Betrachtet in Zeit vor Tod;

Gruppe = Row 1 - 7;

Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-

5,5; 5,5-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	32	22.96094	0.76926	21.44318	24.47869
2	67	20.78731	0.53163	19.73840	21.83623
3	26	20.74423	0.85342	19.06843	22.42803
4	41	20.85244	0.67961	19.51157	22.19330
5	24	20.17292	0.88827	18.42036	21.92547
6	12	18.95833	1.25620	16.47985	21.43682
7	17	15.66765	1.05542	13.58530	17.74999

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	101	20.97129	0.43300	20.11698	21.82560
2	62	20.53661	0.55266	19.44622	21.62700
3	36	19.62861	0.72527	18.19766	21.05957
4	20	20.09000	0.97305	18.17017	22.00983

Daten zu der ABB. 3.8.C

pCD₂; (ROW MEANS) Betrachtet ab Versuchs-
beginn; Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3, 6, 8
Stunden nach Versuchsbeginn.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	25	21.15600	0.94730	19.28414	23.02786
2	57	18.57509	0.62736	17.32542	19.81476
3	16	18.34688	1.18412	16.00704	20.68671
4	30	17.70833	0.86476	15.99956	19.41710
5	21	17.93095	1.03359	15.88858	19.97332
6	10	15.87500	1.49781	12.91532	18.83468
7	20	14.89750	1.05911	12.80469	16.99031

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	35	20.20657	0.80061	18.70456	21.86859
2	53	19.31698	0.65061	18.03138	20.60258
3	35	19.64143	0.80061	18.05941	21.22344
4	56	14.72232	0.63294	13.47163	15.97301

Daten zu der ABB. 3.8.D

pCD₂; (ROW MEANS) Betrachtet in Zeit vor Tod;
Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-
2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 33.805	AND LEVEL 2 -13.17635 SUM OF SQUARES = 3529.60155 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.399	AND LEVEL 3 -1.32905 SUM OF SQUARES = 32.28870 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.57879
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.338	AND LEVEL 4 1.16990 SUM OF SQUARES = 34.46993 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.56625
LEVEL 2 COMPARISON = F = 6.537	AND LEVEL 5 6.20265 SUM OF SQUARES = 682.47456 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.01135 *
LEVEL 2 COMPARISON = F = 0.092	AND LEVEL 6 0.90729 SUM OF SQUARES = 9.55686 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 2 COMPARISON = F = 42.991	AND LEVEL 7 18.16721 SUM OF SQUARES = 4488.64423 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 27.056	AND LEVEL 3 -14.50541 SUM OF SQUARES = 2824.90650 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 23.211	AND LEVEL 4 -12.00646 SUM OF SQUARES = 2423.47548 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 6.117	AND LEVEL 5 -6.97371 SUM OF SQUARES = 638.64681 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.01427 *
LEVEL 1 COMPARISON = F = 13.613	AND LEVEL 6 -12.26906 SUM OF SQUARES = 1421.28262 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00029 ***
LEVEL 1 COMPARISON = F = 2.557	AND LEVEL 7 4.99085 SUM OF SQUARES = 266.95524 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.11148
LEVEL 3 COMPARISON = F = 0.920	AND LEVEL 4 2.49895 SUM OF SQUARES = 96.07309 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.33865
LEVEL 5 COMPARISON = F = 2.375	AND LEVEL 6 -5.29536 SUM OF SQUARES = 247.93977 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.12498

TAB. 3.9.A A-add₂; Daten der Zeitpunkte vor, 3, 6 und 8 Stunden nach Versuchsbeginn; Gruppe = Level 1 = 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2		
COMPARISON =	-23.45766	SUM OF SQUARES =	9341.02224
F = 61.737	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 2	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-2.25651	SUM OF SQUARES =	63.85432
F = 0.422	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.51690	
LEVEL 2	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	4.01691	SUM OF SQUARES =	319.04383
F = 2.109	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.14852	
LEVEL 2	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	8.49891	SUM OF SQUARES =	1113.64420
F = 7.360	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00743	**
LEVEL 2	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	0.12224	SUM OF SQUARES =	0.12745
F = 0.001	SIGNIFICANCE LEVEL =	1.00000	
LEVEL 2	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	27.69406	SUM OF SQUARES =	12233.02691
F = 80.051	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 1	AND LEVEL 3		
COMPARISON =	-25.71417	SUM OF SQUARES =	6347.69633
F = 41.953	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 1	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	-19.44875	SUM OF SQUARES =	5039.23681
F = 33.303	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 1	AND LEVEL 5		
COMPARISON =	-14.95875	SUM OF SQUARES =	2506.15906
F = 16.564	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 1	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	-23.33542	SUM OF SQUARES =	3843.82356
F = 25.405	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.00000	***
LEVEL 1	AND LEVEL 7		
COMPARISON =	4.23640	SUM OF SQUARES =	206.00147
F = 1.362	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.24509	
LEVEL 3	AND LEVEL 4		
COMPARISON =	6.27342	SUM OF SQUARES =	410.66877
F = 2.714	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.10151	
LEVEL 5	AND LEVEL 6		
COMPARISON =	-8.37667	SUM OF SQUARES =	475.33530
F = 3.142	SIGNIFICANCE LEVEL =	0.07831	

TAB. 3.9.b A-aD₀; Daten zu den Zeitintervallen
 0,5-5,5; 5,5-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden
 vor Tod.
 Gruppe = Level 1 - 7

SIMPLE CONTRASTS FOR ROWS

LEVEL 1	AND LEVEL 2	
COMPARISON =	-17.21181	SUM OF SQUARES = 9221.33610
F = 71.751		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***

LEVEL 2	AND LEVEL 3	
COMPARISON =	-1.33872	SUM OF SQUARES = 43.03241
F = 0.335		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.56330

LEVEL 2	AND LEVEL 4	
COMPARISON =	3.19662	SUM OF SQUARES = 388.61436
F = 3.024		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.08317

LEVEL 2	AND LEVEL 5	
COMPARISON =	6.74691	SUM OF SQUARES = 1207.80699
F = 9.398		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00239 **

LEVEL 2	AND LEVEL 6	
COMPARISON =	1.69323	SUM OF SQUARES = 43.80070
F = 0.341		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.55984

LEVEL 2	AND LEVEL 7	
COMPARISON =	21.23990	SUM OF SQUARES = 10434.61209
F = 81.192		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***

LEVEL 5	AND LEVEL 6	
COMPARISON =	-5.05278	SUM OF SQUARES = 306.36676
F = 2.384		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.12375

LEVEL 1	AND LEVEL 7	
COMPARISON =	4.02889	SUM OF SQUARES = 292.17502
F = 2.273		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.13276

LEVEL 1	AND LEVEL 3	
COMPARISON =	-18.54174	SUM OF SQUARES = 6429.43128
F = 50.027		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***

LEVEL 1	AND LEVEL 4	
COMPARISON =	-14.01439	SUM OF SQUARES = 5086.09970
F = 39.575		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***

LEVEL 1	AND LEVEL 5	
COMPARISON =	-10.46500	SUM OF SQUARES = 2190.32450
F = 17.043		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00005 ***

LEVEL 1	AND LEVEL 6	
COMPARISON =	-15.51778	SUM OF SQUARES = 3096.01835
F = 24.090		SIGNIFICANCE LEVEL = 0.00000 ***

TAB. 3.9.C A- aDO_2 ; Zugrundegelegt sind alle Daten über die gesamte Lebensdauer der Versuchstiere.
Gruppe = Level 1 - 7

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 43.7389408922

TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 217

NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 1

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	14	37.42857	2.73098	32.04051	42.81663
1	2	9	29.76222	3.48603	23.04213	36.48231
1	3	2	37.00000	7.22528	22.74453	51.25547
1	4	4	34.05000	5.10904	23.96986	44.13014
2	1	30	38.82600	1.86556	35.14525	42.50675
2	2	19	55.06053	2.34419	50.43544	59.68561
2	3	13	51.50462	2.83399	45.91316	57.09607
2	4	6	60.86000	4.17151	52.62968	69.09840
3	1	12	36.89833	2.94971	31.07856	42.71810
3	2	6	59.98333	4.17151	51.75293	68.21373
3	3	4	58.82500	5.10904	48.74486	68.90514
3	4	3	62.83333	5.89941	51.19379	74.47287
4	1	19	36.76211	2.34419	32.13702	41.38719
4	2	12	56.70000	2.94971	50.80823	62.51977
4	3	6	50.64167	4.17151	42.41127	58.87207
4	4	3	59.89333	5.89941	48.25379	71.53287
5	1	9	41.15111	3.40603	34.43182	47.87120
5	2	7	37.01429	3.86207	29.39442	44.63415
5	3	4	47.85000	5.10904	37.76986	57.93014
5	4	4	43.95000	5.10904	33.86986	54.03014
6	1	7	37.90286	3.86207	30.28299	45.52273
6	2	2	59.75000	7.22528	45.49453	74.00547
6	3	3	50.30000	5.89941	38.66046	61.93954
6	4	2	59.90000	7.22528	45.64453	74.15547
7	1	8	27.59625	3.61264	20.46852	34.72399
7	2	7	31.04286	3.86207	23.42299	38.66273
7	3	2	32.25000	7.22528	17.99453	46.50547
7	4	0				

Daten zu der ABB. 3.9.A

A=ADO₂; Betrachtet ab Versuchsbeginn;

Gruppe = Row 1 - 7;

Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3, 6,
8 Stunden nach Versuchsbeginn.

CELL STATISTICS(TWO-WAY MEANS)

MEAN OF ALL OBSERVATIONS = 51.9765745856
TOTAL NUMBER OF OBSERVATIONS = 181
NUMBER OF CELLS WITH NO OBSERVATIONS = 8

ROW	COL	N	MEAN	STD ERROR OF CELL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
					LOWER LIM	UPPER LIM
1	1	4	37.15000	6.15029	24.99703	49.30297
1	2	6	33.89333	5.02169	23.17048	43.01619
1	3	5	36.39000	5.50098	25.52086	47.25994
1	4	9	38.42222	4.10019	30.32024	46.52420
2	1	12	54.13333	3.55087	47.11681	61.14985
2	2	19	58.64947	2.82195	53.07331	64.22564
2	3	11	68.44545	3.70876	53.11694	67.77397
2	4	16	65.37937	3.07514	59.30289	71.45586
3	1	4	54.42500	6.15029	42.27203	66.57797
3	2	5	61.16000	5.50098	50.29086	72.02994
3	3	3	62.06667	7.10174	48.03363	76.09970
3	4	4	71.25000	6.15029	59.09703	83.40297
4	1	3	51.26667	7.10174	37.23363	65.29970
4	2	11	55.15455	3.70876	47.82603	62.48306
4	3	6	51.81667	5.02169	41.89381	61.73952
4	4	10	60.54600	3.88978	52.85979	68.23221
5	1	4	39.70000	6.15029	27.54703	51.85297
5	2	8	48.09750	4.34891	39.59405	56.60095
5	3	4	55.87500	6.15029	43.72203	68.02797
5	4	5	62.52000	5.50098	51.65006	73.38994
6	1	2	64.80000	8.69782	47.61311	81.98689
6	2	3	53.06667	7.10174	39.03363	67.09970
6	3	2	68.00000	8.69782	50.01311	85.18689
6	4	3	57.70000	7.10174	43.66696	71.73304
7	1	3	34.03333	7.10174	20.00030	48.06637
7	2	7	30.70000	4.64918	21.51322	39.88678
7	3	6	30.61667	5.02169	20.69381	40.53952
7	4	6	34.68333	5.02169	24.76048	44.60619

Daten zu der ABB. 3.9.B

A=ADD₂; Betrachtet in Zeit vor Tod;

Grupp₂ = Row 1 - 7;

Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5;

5,5-2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod;

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	29	34.53379	1.89745	38.81812	38.29746
2	68	47.73015	1.23912	45.28535	58.17494
3	25	49.85920	2.84362	45.82714	53.89126
4	48	46.56925	1.61562	43.37263	49.74787
5	24	41.52750	2.88576	37.41230	45.64270
6	14	46.82286	2.73098	41.43488	52.21892
7	17	29.56294	2.47825	24.67336	34.45253

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	99	37.23727	1.82696	35.21109	39.26346
2	62	47.58483	1.29778	45.82367	58.14439
3	34	49.69147	1.75239	46.23481	53.14893
4	22	52.96891	2.17850	48.66272	57.25989

Daten zu der ABB. 3.9.C

A=ADD₂; (ROW MEANS) Betrachtet ab Versuchs-
beginn; Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitpunkt = Column 1 - 4 = vor, 3, 6, 8
Stunden nach Versuchsbeginn.

ROW	N	MEAN	STD ERROR OF ROW MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	24	36.45458	2.51884	31.49316	41.41681
2	58	59.91224	1.61514	56.72872	63.18377
3	16	62.16875	3.07514	56.09227	68.24523
4	38	55.89533	2.24577	51.45778	60.33297
5	21	51.41333	2.68421	46.18934	56.71732
6	10	59.79888	3.88978	52.18379	67.47621
7	22	32.21818	2.62249	27.03614	37.48822

COL	N	MEAN	STD ERROR OF COL MEAN	95 % CONFIDENCE INTERVAL	
				LOWER LIM	UPPER LIM
1	32	48.75625	2.17445	44.45953	53.05297
2	59	58.58182	1.68140	47.41665	53.74538
3	37	51.88485	2.02220	47.88818	54.99993
4	53	56.15340	1.68961	52.81472	59.49287

Daten zu der ABB. 3.9.D

A=ADD₂; (ROW MEANS) Betrachtet in Zeit vor
Tod; Gruppe = Row 1 - 7;
Zeitintervall = Column 1 - 4 = 8,5-5,5; 5,5-
2,5; 2,5-1; 1-0 Stunden vor Tod.

SIMPLE CONTRASTS

LEVEL 1 COMPARISON = F = 2.172	AND LEVEL 2 2.80054 SUM OF SQUARES = 79.28261 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.14061
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.068	AND LEVEL 3 0.46019 SUM OF SQUARES = 2.49467 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.999	AND LEVEL 4 -1.94470 SUM OF SQUARES = 36.47394 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.31754
LEVEL 1 COMPARISON = F = 0.255	AND LEVEL 5 -1.15502 SUM OF SQUARES = 9.30511 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.61364
LEVEL 4 COMPARISON = F = 0.094	AND LEVEL 5 0.78968 SUM OF SQUARES = 3.41624 SIGNIFICANCE LEVEL = 1.00000
LEVEL 2 COMPARISON = F = 1.258	AND LEVEL 3 -2.34035 SUM OF SQUARES = 45.91218 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.26212
LEVEL 2 COMPARISON = F = 4.468	AND LEVEL 4 -4.74524 SUM OF SQUARES = 163.05620 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.03462 *
LEVEL 2 COMPARISON = F = 2.412	AND LEVEL 5 -3.95556 SUM OF SQUARES = 88.01111 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.12055
LEVEL 3 COMPARISON = F = 1.277	AND LEVEL 4 -2.40489 SUM OF SQUARES = 46.61837 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.25848
LEVEL 3 COMPARISON = F = 0.437	AND LEVEL 5 -1.61520 SUM OF SQUARES = 15.93284 SIGNIFICANCE LEVEL = 0.50884

TAB. 3.10 Mittlere Überlebenszeit der Tiere
der Gruppen 2 - 6 = Level 1 - 5

CELL STATISTICS

OVERALL MEAN = 8.83465909091
NUMBER OF OBSERVATIONS = 88

LEVEL	N	LEVEL MEAN	STANDARD ERROR	95% CONFIDENCE LOWER LIM	INTERVAL UPPER LIM
1	31	8.9839	1.0850	6.8257	11.1420
2	15	6.1833	1.5598	3.0808	9.2858
3	19	8.5237	1.3859	5.7670	11.2803
4	14	10.9286	1.6146	7.7172	14.1480
5	9	10.1389	2.0137	6.1336	14.1442

Daten zu der Abb. 3.10
Mittlere Überlebenszeit in Stunden für die
Gruppen 2 - 6 = Level 1 - 5

7. Literaturverzeichnis

1. AARSETH, P. and G. BO:

Pulmonary blood and extravascular water volumes during prolonged posthemorrhagic systemic hypotension
Acta physiol. scand. 85 : 353 (1972)

2. ACHAUER, B.M., P.A. ALLYN, D.W. FURNAS, R.H. BARTLETT: Pulmonary complications of burns: the major threat to the burn patient Amer. Surg. 177 : 311 (1973)

3. ACOSTA, J. A. R., R.C. SABIDO und J. DIAZ MIRANDA: Kombinierte Behandlung des septischen Schocks mit Steroiden und einem Proteinaseinhibitor Med. Welt 26/41 : 1886 (1975)

4. ARAMENDIA, P., C.M. TAQUINI, A. FOURCADE, A. TAQUINI: Reflex vasomotor activity during unilateral occlusion of the pulmonary artery Amer. Heart J. 66 : 53 (1963)

5. ARFORS, K.E., C. BUSCH, S. JAKOBSON, O. LINDQUIST, P. MALMBERG, L. RAMMER, T. SALDEEN: Pulmonary insufficiency following intravenous infusion of thrombin and AMCA (Tranexamic acid) in the dog Acta chir. scand. 138 : 445 (1972)

6. BACHOFEN-PORCHET, M. und H. BACHOFEN: Lungenveränderungen nach Trauma und Schock: das "respiratory distress syndrom" des Erwachsenen Schweiz. med. Wschr. 103 : 1 (1973)

7. BAESSLER, K.H.: Lipidperoxidation in vivo in: Tocopherole. Vorträge des 12. Symposiums in Mainz. Leitung: K. Lang. Darmstadt, Steinkopf 1967 VIII. Seite 89

8. BAGGE, L., I. BJÖRK, T. SALDEEN, R. WALLIN: Purification of a fibrinolysis inhibitor in serum from posttraumatic patients Thrombos. Haemostas. 39 : 97 (1978)

9. BAIRD, J.N., R.L. THOMPSON and K. DeVOE:
Shock lung
Amer. J.Obstet. Gynec. 115 : 583 (1973)
10. BARTELS, H.:
Der Gaswechsel
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Herausgeber: W.D. Keidel. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975.
Seite 4.1
11. BAUM, M., H. BENZER, G. BLÜMEL, J. BOLCIC, K. IRSIGLER und W. TÖLLE:
Die Bedeutung der Oberflächenspannung in der Lunge beim experimentellen posttraumatischen Syndrom
Z. exp. Chir. 4 : 359 (1971)
12. BAYLEY, T., J.A. CLEMENTS, A.J. OSBAHR:
Pulmonary and circulatory effects of fibrinopeptides
Circulation Research 21 : 469 (1967)
13. BECKMANN, D.L. and J.W. BEAN:
Pulmonary damage and head injury
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 130 : 5 (1969)
14. BECKMANN, D.L., J.W. BEAN and D.R. BASLOCK:
Sympathic influence on the lung compliance and surface forces in head injury
J. appl. Physiol. 30/3 : 394 (1971)
15. BECKMANN, R.:
Bedeutung des Vitamin E für die Pädiatrie
in: Tocopherole. Vorträge des 12. Symposiums in Mainz. Leitung: K. Lang. Darmstadt, Steinkopf 1967 VIII.
Seite 120
16. BENZER, H. und M. BAUM:
Bedeutung des Antiatelektasefaktors für die Dauerbeatmung
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. Herausgegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973. Seite 181.

17. BERGENTZ, S.-E.:
Ursachen der disseminierten intravaskulären Gerinnung im Schock
in: Schock: Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Herausgegeben von W.E. Zimmermann und I. Staib.
Schattauer Stuttgart Seite 419 (1970)
18. BERGOFISKY, E.H.:
Pulmonary insufficiency after nonthoracic trauma:
shock lung
Amer. J. med. Sci. 264/2 : 93 (1972)
19. BERNTHAL, T., A.D. HORRES and J.T. TAYLOR III:
Pulmonary vascular obstruction in graded tachypneagenic diffuse embolism
Amer. J. Physiol. 200/2 : 279 (1961)
20. BETKE, K. und W. SAVELSBERG:
Stufenphotometrische Hämoglobinbestimmung mittels Cyanhämglobin.
Biochem. Z. 320 : 431 (1950)
21. BLAISDELL, F.W., R.C. LIM, J.R. AMBERG, S.H. CHOY, A.D. HALL, A.N. THOMAS:
Pulmonary microembolism
Arch. Surg. 93 : 776 (1966)
22. BLAISDELL, F.W., R.C. LINN und R.J. STALLONE:
The mechanism of pulmonary damage following traumatic shock
Surg. Gynec. Obstet. 130 : 15 (1970)
23. BLAISDELL, F.W. und R.M. SCHLOBOHM
The respiratory distress syndrome. A review
Surgery 74/2 : 251 (1973)
24. BLAISDELL, F.W.:
Pathophysiology of the respiratory distress syndrome
Arch. Surg. 108 : 44 (1974)

25. BLEYL, U. und C.M. BÜSING:
Perpetuation des Schocks durch die Schocklunge
Z. prakt. Anaesth. 4 : 249 (1971)
26. BÖHMER, D.:
Auswirkungen einer kurzfristigen Überdruckbeatmung
mit Sauerstoff auf die Kaninchenlunge
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung.
Herausgegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973, Seite 224
27. BØ, G. and J. HOGNESTAD:
Effects on the pulmonary circulation of suddenly in-
duced intravaskular aggregation of blood platelets
Acta physiol. scand. 85 : 523 (1972)
28. BONETTI, E., A. ABONDANZA, E.D. CORTE, F. NOVELLO and
F. STIRPE:
Studies on the formation of lipid peroxides and on
some enzymic activities in the liver of some Vita-
min E - deficient rats
J. Nutr. 105/3 : 364 (1975)
29. BRÄNEMARK, P.-I.:
Pathophysiologie der Mikrozirkulation im Schock und
ihre Beziehung zu metabolischen Veränderungen
in: Schock: Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Herausgegeben von W.E. Zimmermann und I. Staib.
Schattauer Stuttgart 1970. Seite 33.
30. BREDENBERG, C.E., P.M. JAMES, J. COLLINS, R.W. ANDERSON,
A.M. MARTIN and R.M. HARDAWAY:
Respiratory failure in shock
Ann. Surg. 169/3 : 392 (1969)
31. BROWN, A.H. und D.A. WILLOUGHBY:
Morphologische Veränderungen der Rattenlunge bei
drei Schocktypen
in: Neue Aspekte der Trasylool Therapie 6. Herausge-
geben von G.L. Haberland und D.H. Lewis. Schattauer
Stuttgart 1973. Seite 21.

32. BRUBACHER, G. und H. WEINER:
Biologische Wirksamkeit von Tocopherol und Antioxi-
dantien
in: Tocopherole. Vorträge des 12. Symposiums in Mainz.
Leitung: K. Lang. Darmstadt, Steinkopf 1967 VIII, S. 50
33. BRÜCKE, P.:
Das pulmonale Syndrom bei der posttraumatischen Fett-
embolie
Wien. klin. Wschr. 23 : 417 (1967)
34. BRYAN-BROWN, C.W., G. MAKABALI, S. MIN BAEK and W.C.
SHOEMAKER:
Hemodynamic responses and oxygen delivery after methyl-
prednisolone sodium succinate
in: Steroids and shock. Ed. T.M. Glenn. Urban und
Schwarzenberg Verlag 1975. Seite 362
35. BÜSING, C.M., U. BLEYL:
Plasminogen activator activity of pulmonary vessels
in shock
Thrombos. Res. 11 : 285 (1977)
36. BUNTING, St., R. GRYGLEWSKI, S. MONCADA and J.R. VANE:
Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxi-
des a substance (prostaglandin X) which relaxes strips
of mesenteric and coeliac arteries and inhibits pla-
telet aggregation
Prostaglandins 12/6 : 897 (1976)
37. BURCHARDI, H.:
Zur Problematik der Lunge im Schock
Med. Welt 25/14 : 598 (1974)
38. BURCHARDI, H., W. VOGEL, C. MITTERMAYER, H. BIRZLE
und K. WIEMERS:
Respiratorische Insuffizienz bei Polytraumatisierten
durch Verbrauchskoagulopathie
Z. prakt. Anaesth. Wiederbel. 5 : 419 (1970)

39. BUSCH, C., S. DAHLGREN, S. JAKOBSON, B. JUNG, J. MODIG
and T. SALDEEN:
Determination of fibrin trapping in the lungs of
patient developing the micrembolism syndrome
Acta chir. scand. 137 : 599 (1971)
40. BUSCH, C., O. LINDQUIST und T. SALDEEN:
Wirkung von Defibrinogenierung, Leukopenie und Throm-
bozytopenie auf durch Infusion von Thrombin und AMCA
erzeugte Lungeninsuffizienz beim Hund
in: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 6. Herausgegeben
von G.L. Haberland und D.H. Lewis. Schattauer Stuttgart
1973, Seite 43.
41. CADE, J.F.:
Platelets, pulmonary embolism and pulmonary hyperten-
sion
Canad. med. Ass. J. 4 : 459 (1973)
42. CAFFERATA, H.T., A.J. ROBINSON, P.M. AGGELER and F.W.
BLAISDELL:
Intravascular coagulation in the surgical patient
Amer. J. Surg. 118 : 281 (1969)
43. CALDINI, P.:
Pulmonary hemodynamic and arterial oxygen saturation
in pulmonary embolism
J. appl. Physiol. 20/2 : 184 (1965)
44. CHAKRABARTI, R., G.R. FEARNLEY and E.D. HOTKING:
Effect of corticosteroid therapy on fibrinolysis
in patients with inflammatory and noninflammatory
conditions
Brit. med. J. 1 : 534 (1964)
45. CHOW, C.K., K. REDDY and A. TAPPEL:
Effect of dietary vitamin E on the activities of
the glutathione peroxidase system in rat tissues
J. Nutr. 103 : 618 (1973)

46. CLOWES, G.H.A., Jr.:
Special problems in the aged patient
in: Manual of preoperative and postoperative care.
Ed. Randall Saunders, Philadelphia, Pennsylvania
1967. Page 240.
47. CLOWES, G.H.A., Jr:
Die Lungenreaktion auf zirkulierende Stoffe bei post-
traumatischen und septischen Zuständen
in: Neue Aspekte der Trasylo1 Therapie 6. Herausge-
geben von G.L. Haberland und D.H. Lewis. Schattauer
Stuttgart 1973. Seite 71
48. COALSON, J.J., L.B. HINSHAW and C.A. GUENTER:
The pulmonary ultrastructure in septic shock
Exp. and molecular Pathology 12 : 84 (1970)
49. COMROE, J.H., Jr.:
Physiologie der Atmung
Schattauer Verlag Stuttgart 1968
50. COOK, W.A.:
Experimental shock lung model.
J. Trauma 8 : 793 (1968)
51. COOK, W.A.:
Shock lung: etiology, prevention and treatment
Heart and Lung 3 : 933 (1974)
52. CUDKOWICZ, L.:
The collateral circulation of the lung and finger
clubbing.
A. review.
In: Pulmonary Circulation; International Symposium,
Prague 1969. Ed. by J. Widimsky', S. Daum and H.
Herzog. S. Karger-Verlag, Basel. Seite 436
53. CURNUTTE, J.T. and B.M. BABIOR:
Biological defense mechanisms
The effect of bacteria and serum on superoxide
production by granulocytes
J. Clin. Invest. 53 : 1662 (1974)

54. CURTI, P.C.:

Steigerung der Produktion der oberflächenaktiven
Substanz der Alveolen durch NA 872
Pneumonologie 147 : 62 (1972)

55. DAM und SONDERGAARD:

Symptomatik des Vitamin E Mangels
in: Tocopherole. Vorträge des 12. Symposiums in
Mainz. Leitung: K. Lang. Darmstadt, Steinkopf 1967
VIII. Seite 89.

56. DARBY, Th.D., E.E. ALDINGER, R.H. GADSEN and W.B.
THROWERS:

Effects of metabolic acidosis on ventricular isometric
systolic tension and the response to epinephrine and
levarterenol
Circulat. Res. 8 : 1242 (1960)

57. DeLAND, F.H.:

The fate of macroaggregated albumin used in lung
scanning
J. nucl. Med. 7 : 883 (1966)

58. DeLEMONS, R.A., D.W. SHERMETA, J.N. KNELSON, R. KATAS
and M.E. AVERY:

Acceleration of appearance of pulmonary surfactant
in the fetal lamb by administration of corticosteroids
Amer. Rev. resp. Dis. 102 : 459 (1970)

59. DEXTER, L. and G.T. SMITH:

Quantitative studies on pulmonary embolism
Amer. J. med. Sci. 247 : 641 (1964)

60. DIETZMANN, R.H., A.R. CASTANEDA and C.W. LILLEHEI:

Corticosteroids as effective vasodilators in the
treatment of low output syndrome
Chest 57 : 440 (1970)

61. DIPLOCK, A.T.:

Possible stabilizing effect of vitamin E on mic-
rosomal, membrane-bound, selenide-containig pro-
teins and drug metabolizing enzyme systems
Amer. J. Clin. Nutr. 27 : 995 (1974)

62. DIPLOCK, A.T. and J.A. LUCY:
The biochemical modes of action of vitamin E and
selenium: a hypothesis
FEBS Letters 29 : 205 (1973)
63. DOWELL, A.R., K.H. KILBURN and P.C. PRATT:
Short-term exposure to nitrogendioxide
Arch. intern. Med. 128 : 74 (1971)
64. DURST, J. und W. HELLER:
Pathogenese der posttraumatischen FetteMBOLIE
in: Neue Aspekte der Thrombol. Therapie 4. Herausge-
geben von G.L. Haberland, P. Huber und P. Matis.
Schattauer Verlag Stuttgart 1970. Seite 157.
65. EGBERT, L.D. and BENDIXEN, H.H.:
Effect of morphine on the pattern of breathing: a
possible factor in the etiology of atelectasis
J. Amer. med. Ass. 188 : 485 (1964)
66. ENCKE, A.:
Pathophysiologie der Mehrfachverletzungen -
Störungen der Blutgerinnung
Langenbecks Arch. Chir. 337 : 179 (1974)
67. EULER, von U.S. and G. LILJESTRAND:
Observations on the pulmonary arterial blood
pressure in the cat
Acta Physiol. Scand. 12 : 301 (1946)
68. FISHMAN, A.P.:
Shocklung, a distinctive nonentity
Circulation XLVII : 921 (1973)
69. FRUHMANN, G.:
Das intrapulmonale Kurzschlußblut bei Lungener-
krankungen
Betr. Klin. Tuberk. 129 : 175 (1964)

70. FRUHMANN, G.:

Zur quantitativen Feststellung der Lungenfunktion für klinische und arbeitsmedizinische Fragestellungen. 3. Die Erfassung pulmonaler Zirkulations- und Diffusionsstörungen bei Emphysem, Fibrose und Pleura-veränderungen

Z. ges. exp. Med. 139 : 391 (1965)

71. FUNG, Y.C.:

Fluid in the interstitial space of the pulmonary alveolar sheet

Microvascular Res. 7 : 89 (1974)

72. GERDIN, B. and T. SALDEEN:

Effect of fibrin degradation products on mikrovascular permeability

Thrombos. Res. 13 : 995 (1978)

73. GERMAN, P.A.:

Shunting following trauma

J. Trauma 8 : 724 (1968)

74. GIBBON, J.H. Jr., HOPKINSON, M. and CHURCHILL, E.D.:

Changes in the circulation produced by gradual occlusion of the pulmonary artery

J.clin. Invest. 11 : 543 (1932)

75. GIL, J. and U. THURNHEER:

Morphometric evaluation of the ultrastructural changes in type II alveolar cells of rat lung produced by bromhexine

Respiration 28 : 438 (1971)

76. GLADTKE, E. und H.M. von HATTINGBERG:

Pharmakokinetik

Springer Verlag, Berlin 1973

77. GLASER, E.:

Zum Problem der sogenannten Schocklunge

Med. Welt 26 : 855 (1975)

78. GLEICHMANN, U. und D.W. LÜBBERS:
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut
Pflügers Arch. 271 : 431 (1960)
79. GOLDEN, G.T., J.T. ALLEN and St.P. NOLAN:
Factors influencing pulmonary function after severe injury
The Amer. Surgeon 40 : 266 (1974)
80. GOLDSTEIN, I.M., D. ROOS, H.B. KAPLAN and G. WEISSMANN:
Complement and immunoglobulins stimulate superoxide production by human leucocytes independently of phagocytosis
J. Clin. Invest. 56 : 1155 (1975)
81. GOODMAN, L.S. and A. GILMAN:
The pharmacological basis of therapeutics
Mac Millan Publishing Co., Inc. New York 1975
fifth edition Seite 638
82. GOULD, V.E., F.R. WELLIS and N.S. GOULD:
Ultrastructural observations on human oxygen pneumonia
Amer. J. Path. 62 : 49 a (1971)
83. GRYGLEWSKI, R.J. St. BUNTING, S. MONCADA, R.J. FLOWER and J.R. VANE:
Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides
Prostaglandins 12/5 : 685 (1976)
84. GYÖRGY, P. and C.S. ROSE:
Tocopherol and hemolysis in vivo and vitro
Ann. N.Y. Acad. Sci. 52 : 231 (1949)
85. HAAS, R., W. KERN und H. HARDT:
Untersuchungen der terminalen Lungenstrombahn mit 131 J-Albuminpartikel
Nuc. Med. Schattauer Verlag Stuttgart, Suppl. 9 : 208 (1971)

86. HABERLAND, G.L. und D.H. LEWIS:
Abschlußdiskussion in: Neue Aspekte der Trasylol
Therapie 6. Herausgegeben von G.L. Haberland und
D.H. Lewis. Schattauer Stuttgart 1973. Seite 293.
87. HABERMANN, E., F. SAILER und J. MÜLLER:
Nachweismethoden und pathophysiologische Bedeutung
der Kinine im Schock
in Schock: Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Herausgegeben von W.-E. Zimmermann und I. Staib.
Schattauer Verlag Stuttgart 1970. Seite 271.
88. HABERMANN, E.:
Gefäßaktive Peptide und Proteine
in: Generalisierte intravaskuläre Gerinnung. Beein-
flussung der Hämostase durch gefäßaktive Pharmaka.
Herausgegeben von L. Róka. Schattauer Verlag Stutt-
gart 1971. Seite 193.
89. HADDAD, R.G. and P.C. LUCHSINGER:
Disappearance rate of ^{131}I -tagged macroaggregated
albumin from the lung
J. nuc. Med. 10/8 : 560 (1969)
90. HAPKE, E.J. and H.J. PEDERSON:
Ultrastructural changes in rat lungs induced by
radioactive macroaggregated albumin
Amer. Rev. resp. Dis. 100 : 194 (1964)
91. HARDAWAY, R.M., M.J. ELOVITZ, W.R. BREWSTER und D.N.
HOUCHIN:
Clotting time of heparinized blood
Arch. Surg. 89 : 701 (1964)
92. HARRISON, R.W., W.E. ADAMS, W. BEUHLER and E.T. LONG:
Effects of acute and chronic reduction of lung volu-
mes on cardiopulmonary reserve
A.M.A. Arch. Surg. 75 : 546 (1957)
93. HAYEK, von H.:
Die menschliche Lunge
Springer Verlag Berlin 1970

94. HECK, L.L. and J.W. DULEY:
Statistical considerations in lung imaging with ^{99m}Tc
albumin particles
Radiology 113 : 675 (1974)
95. HEIMBURG, P.:
Die broncho-pulmonale Kollateraldurchblutung bei der
experimentellen Lungenembolie
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 73 : 875 (1967)
96. HEY, D. und P. LANGER:
Wirkungen und Nebenwirkungen beim Einsatz von Heparin,
Plasmin, Epsilon-Aminocapronsäure und Trasylol im
Verbrühungsschock
in: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 5. Herausgege-
ben von W. Brendel und G.L. Haberland
Schattauer Verlag Stuttgart 1972, Seite 277
97. HIGASHI, O. and Y. KIKUCHI:
Effects of vitamin E on the aggregation and the lipid
peroxidation of platelets exposed to hydrogen peroxide
Tohoku J. exp. Med. 112 : 271 (1974)
98. HOFFMANN, V.G. und J. EMMERICH:
Kreislaufwirkungen der Nebennierenrinden-Hormone
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 25 : 108 (1959)
99. HUETER, F.G. and M. FRITZLAND:
Oxidants and lung biochemistry
Arch. intern. Med. 128 : 48 (1971)
100. HUNTER, F.E. Jr, J.M. GEBICKI, P.E. HOFFSTEN, J. WEIN-
STEIN and A. SCOTT:
Swelling and lysis of rat liver mitochondria induced
by ferrous ions
J. biol. Chem. 238 : 828 (1963)
101. JACOB, H.S.:
Mechanism of complement-mediated endothelial damage:
Possible relevance to shock lung
In: Akutes progressives Lungenversagen. Herausgegeben
von O. Mayrhofer, G. Schlag und H. Stoeckel, Georg
Thieme Verlag Stuttgart, 1979, Seite 84

102. JAMESON, A.G.:
Diffusion of gases from alveolus to the arteries
Science 139 : 826 (1963)
103. JOVANOVIĆ, V.:
Chemical and biological properties of 131-J-albumin
macroaggregates
Nuc. Med. Stuttgart 12 : 328 (1974)
104. KABINS, S.A., J. FRIDMAN, J. NEUSTADT, G. ESPINOSA
and L.N. KATZ:
Mechanisms leading to lung edema in pulmonary
embolisation
Amer. J. Physiol. 198/3 : 543 (1960)
105. KALDUIN, I.:
Untersuchungen über Vitamin E in verschiedenen Orga-
nen und Geweben bei Kaninchen nach peroraler Behand-
lung mit einem Tocopherolgemisch
Ernährungsforschung 9 : 29 (1964)
106. KELLER, C.A., R.J. SCHRAMMEL, A.L. HYMAN and O. CREECH:
The cause of acute congestive lesions of the lung
J. thorac. cardiovasc. Surg. 53 : 743 (1967)
107. KNISELY, W.H., J.M. WALLACE, M.S. MAHALEY and W.M.
SATTERWHITE:
Evidence, including in vivo observations, suggesting
mechanical blockage rather than reflex vasospasm as
the cause of death in pulmonary embolisation
Amer. Heart J. 54/4 : 483 (1957)
108. KOCH, E.:
Gibt es einen klinischen Vitamin E Mangel?
Tocopherole. Vorträge des 12. Symposiums in Mainz.
Leitung: K. Lang. Darmstadt, Steinkopf 1967 VIII.
Seite 108.

109. KUSAJIMA, K., A. OZDEMIR, W.R. WEBB, S.D. WAX and F.B. PARKER:
Role of serotonin and antagonist on pulmonary hemodynamics and microcirculation in hemorrhagic shock
J. thorac. cardiovasc. Surg. 67 : 908 (1974)
110. LAPP, H.:
Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Strombahn von Lunge und Niere bei Schock
Med. Welt 22 : 1180 (1971)
111. LASCH, H.G., K. MECHELKE und E. NUSSER:
Über Änderungen der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und VIII bei hyper- und hypozirkulatorischen Kreislaufumstellungen der Katze
Dtsch. Arch. klin.Med. 204 : 1 (1957)
112. LASCH, H.G., H.J. KRECKE, F. RODRIGUEZ-ERDMANN, H.H. SESSNER und G. SCHÜTTERLE:
Verbrauchskoagulopathie (Pathogenese und Therapie)
Folia haemat., N.F., Bd. 6 : 325 (1961)
113. LASCH, H.G.:
Hämostase und Schocklunge
in: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. Herausgegeben von B. Schlegel, Wiesbaden. 81. Kongreß 1975. J.F. Bergmann Verlag, München.
114. LEWIN, I., M.H. WEIL, H. SHUBIN and R. SHERWIN:
Pulmonary failure associated with clinical shock states
J. Trauma 11 : 22 (1971)
115. LIGGINS, G.C.:
Premature delivery of foetal lambs infuses with glucocorticoids
J. Endocrin. 45 : 515 (1969)
116. LILLEHEI, R.C., G.J. MOTSAI and R.H. DIETZMAN:
The use of corticosteroids in the treatment of shock
Int. J. clin. Pharmacol. 5 : 423 (1972)

117. LILLEHEI, R.C., R.H. DIETZMAN, G.J. MOTSAI, L.S. SCHULTZ,
L.H. ROMERO and Ch. BECKMAN:
The pharmacologic approach of the treatment of shock
Geriatrics 27/8 : 81 (1972)
118. LINDQUIST, U., S.-E. BERGENTZ:
The effect of experimental trauma on the platelets
Acta chir. scand. 136 : 271 (1970)
119. LINDQUIST, U., S.-E. BERGENTZ and L. LEANDOR:
Platelet adhesiveness and aggregability after acute
hemorrhage in the dog
Acta chir. scand. 137 : 1 (1971)
120. LINDQUIST, U., B. GERDIN, T. SALDEEN, E. SVENSSJÖ:
Demonstration of a permeability increasing factor in
interstitial fluid from the lung following thrombin
induced pulmonary microembolism in the dog and the rat
Microvasc. Res. 10 : 238 (1975)
121. LLOYD, T.C.:
Influence of blood pH on hypoxic pulmonary vaso-
constriction
J. appl. Physiol. 21 : 358 (1966)
122. LOCHNER, W., H. BARTELS, R. BEER, M. MOCHIZUKI und
G. RODEWALD:
Untersuchungen des Gasaustausches am isolierten
durchbluteten Lungenlappen des Hundes
Arch. ges. Physiol. 264 : 294 (1957)
123. LORENZ, U., H. RÜTTGERS, G. FUX und F. KUBBI:
Fetal pulmonary surfactant induction by bromhexine
metabolite VIII
Amer. J. Obstet. Gynec. 119 : 1126 (1974)
124. LÜTOLF, M., P. MATTER, W.W. RITTMANN und U.F. GRUBER:
Der Einfluß eines Proteinasehemmstoffs auf die Ände-
rungen der Lungenfunktion bei chirurgischen Patienten
in: Neue Aspekte der Trasyol Therapie 6. Herausge-
geben von G.L. Haberland und D.H. Lewis
Schattauer Verlag, Stuttgart 1973, Seite 275

125. LUTERMAN, A., D. MANWARING, P.W. CURRERI:
The role of fibrinogen degradation products in the
pathogenesis of the respiratory distress syndrome
Surgery 82/5 : 703 (1977)
126. MACHLIN, L.J., R. FILIPSKI, A.L. WILLIS and D.C. KUHN:
Influence of vitamin E on platelet aggregation and
thrombocythemia in the rat
Proc. Soc. exp. Med. Biol. 149 : 275 (1975)
127. MAJNO, G. and G.E. PALADE:
Studies on Inflammation
I. The effect of histamine and serotonin on vascular
permeability. An electron microscopic study
J. biophys. biochem. Cytol. 11 : 571 (1961)
128. MAJNO, G., St.M. SHEA and M. LEVENTHAL:
Endothelial contraction induced by histamine-type
mediators.
An electron microscopic study
J. Cell Biol. 42 : 647 (1969)
129. MASSION, W.H., B. ROSENBLUTH and M. KUX:
Protective effect of methylprednisolone against lung
complications in endotoxin shock
Sth. med. J. 65/8 : 941 (1972)
130. MASSION, H. und M. KUX:
Schutzwirkung verschiedener Hemmstoffe auf die Lungen-
schädigung nach einem Schock
in: Neue Aspekte der Trasylool Therapie 6. Herausge-
geben von G.L. Haberland und D.H. Lewis
Schattauer Verlag, Stuttgart 1973 Seite 203
131. MATSUURA, J., A. NAJIB and W.E. LEE:
Pulmonary compliance and surfactant activity in
thermal burn
Surg. Forum 17 : 86 (1966)
132. MERKER, H.J., G. BUBLITZ, U. KRÜGER und B. ZIMMERMANN:
Morphologische Untersuchungen am Respirationsepithel
mit Bisolvon
Dtsch. med. J. 20 : 12 (1969)

133. MILLS, D.C.B., F.A. ROBB and G.C.K. ROBERTS:
The release of nucleotides, 5-hydroxytryptamine and
enzymes from human blood platelets during aggregation
J. Physiol. 195 : 715 (1968)
134. MILLS, C.:
Corticosteroids in endotoxin shock
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 138 : 507 (1971)
135. MINKOWSKI:
zitiert nach Beckmann (15)
136. MITTERMAYER, C., W. VOGEL, H. BURCHARDI, H. BIRZLE,
K. WIEMERS und W. SANDRITTER
Pulmonale Mikrothrombosierung als Ursache der respi-
ratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie
Dtsch. med. Wschr. 95 : 1999 (1970)
137. MITTERMAYER, C., K. HUTH, M. MAIER und G. KÖHNE-BARLEBEN:
Histologische Befunde beim posttraumatischen Fett-
emboliesyndrom des Kaninchens
in: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 5. Herausge-
geben von W. Brendel und G.L. Haberland
Schattauer Verlag, Stuttgart 1972 Seite 113
138. MITTERMAYER, C., B. PFRIEME, W. VOGEL und W.E. ZIMMERMANN:
Funktionelle und morphologische Veränderungen der
Lunge im Schock
Langenbecks Arch. klin. Chir. 329 : 664 (1971)
139. MITTERMAYER, C., W. VOGEL, W.E. ZIMMERMANN, H. BIRZLE,
D. BÖTTCHER und Ch. SCHWARZ:
Pathologisch-anatomische Veränderungen unter Lang-
zeitbeatmung
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. Heraus-
gegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973 Seite 5

140. MITTERMAYER, Ch. U.N. RIEDE und J.R. McEWAN:
Pathologisch-anatomische Untersuchungen der Schock-
lunge:II. Spätschäden und Irreversibilität
In: Akutes progressives Lungenversagen
Herausg. von D. Mayrhofer-Krammel, G. Schlag und
H. Stoeckel, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979 Seite
163
141. MoCOSTABELLA, P., O. LINDQUIST, Y. KAPANCI, T. SALDEEN:
Increased vascular permeability in the delayed micro-
embolism syndrome. Experimental and human findings.
Microvasc. Res. 15 : 275 (1978)
142. MONCADA, S., Ph. NEEDLEMAN, St. BUNTING and J.R. VANE:
Prostaglandin endoperoxide and thromboxane genera-
ting systems and their selective inhibition
Prostaglandins 12/3 : 323 (1976)
143. MONCADA, S., R.J. GRYGLEWSKI, St. BUNTING and J.R. VANE:
A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel
microsomes that generates from prostaglandin endo-
peroxides the substance (prostaglandin X) which
prevents platelet aggregation
Prostaglandins 12/5 : 715 (1976)
144. MONCADA, S., J.R. VANE and E.A. HIGGS:
Human arterial and venous tissues generate prosta-
cyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of
platelet aggregation
The Lancet 1 : 18 (1977)
145. MOSS, G., Ch. STAUNTON and A.A. STEIN:
Cerebral etiology of the "shock lung syndrome"
J. Trauma 12/10 : 885 (1972)
146. MOSS, G.:
Shock, cerebral hypoxia and pulmonary vascular
control: The centrineurogenic etiology of the
respiratory distress syndrome
Bull. N.Y. Acad. Med. 49/8 : 689 (1973)

147. MOSS, G. and A.A. STEIN:
Cerebral etiology of the acute respiratory distress
syndrome: Diphenylhydantoin prophylaxis
J. Trauma 15/1 : 39 (1975)
148. MOSS, G.S., T.K. DAS GUPTA, A. NEWSON and L.M. NYHUS:
Morphologic changes in the primate lung after
hemorrhagic shock
Surg. Gynec. Obstet. 134 : 1 (1972)
149. MOTSAI, G.J., A. ALHO, T. JAEGER, R.H. DIETZMANN and
R.C. LILLEHEI:
Effects of corticosteroids on the circulation in
shock; experimental and clinical results
Fed. Proc. 6 : 1861 (1970)
150. MÜLLER-BERGHAUS, G.:
Diskussionsbemerkung in: Generalisierte intravasku-
läre Gerinnung. Beeinflussung der Hämostase durch
gefäßaktive Pharmaka. Herausgegeben von L. Róka
Schattauer Verlag, Stuttgart 1971 Seite 141
151. MURPHY, E., E. CERVANTES and R. MAASS:
The fate of macroaggregates of radioalbumin in the
lung
Amer. J. Clin. Path. 48/1 : 18 (1967)
152. MYRVOLD, H.E., A. BRANDBERG und D.H. LEWIS:
Wirkung von Endotoxininjektion auf Blutplättchen,
Fibrinogen und Lungenkreislauf des Hundes
in: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 6. Herausge-
geben von G.L. Haberland und D.H. Lewis
Schattauer Verlag, Stuttgart 1973 Seite 185
153. NADEL, J.A., H.J.H. COLEBATCH and C.R. OLSEN:
Location and mechanism of airway constriction after
barium sulfate microembolism
J. appl. Physiol. 19/3 : 387 (1964)

154. NAHAS, G.G.:

Verhütung von Störungen und Korrektur des Säure-Basen-Gleichgewichts im Schock
in: Schock: Stoffwechseleränderungen und Therapie.
Herausgegeben von W.E. Zimmermann und I. Staib.
Schattauer Verlag Stuttgart 1970 Seite 195

155. NEUHOF, H. und G. KAUFMANN:

Kreislaufveränderungen bei thrombozytenarmen Kaninchen nach Endotoxin- und Histaminverabreichung
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 34 : 218 (1968)

156. NEUHOF, H., H. HECKERS und C. MITTERMAYER:

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verlegung der Lungenstrombahn durch Thrombozytenaggregate
Thromb. Diath. haemorrh. 21 : 93 (1969)

157. NEUHOF, H. und H.G. LASCH:

Zur Pathogenese des Endotoxinschocks
Wiederbelebung, Organersatz und Intensivmedizin,
Supplementum 2, D. Dietrich Steinkopf Verlag Darmstadt
1971 Seite 23

158. NEUHOF, H., H. WOLF, R. ROHTERMUNDT, E. GLASER und
H.G. LASCH:

Die Sauerstoffaufnahme des Organismus im hämorrhagischen Schock
Z. Kardiologie 7 : 663 (1973)

159. NEUHOF, H.:

Die Kreislaufperipherie im Schock
Therapiewoche, 24/3 : 3158 (1974)

160. NEUHOF, H.:

Persönliche Mitteilung

161. OLSSON, P., K. RADEGRAN und J. SWEDENBORG:

Die Freisetzung von Stoffen aus Thrombozyten ("Platelets release reaction") als Ursache für Änderungen der Lungenfunktion bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung. In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 6.
Herausgegeben von G.L. Haberland und D.H. Lewis
Schattauer Verlag Stuttgart 1973, Seite 37

162. OSORIO, J. and M. RUSSEK:
Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery
Circ. Res. 10 : 664 (1962)
163. PETTEN, von G.R. and P. TAYLOR:
The effect of metabolite VIII of Bisolvon on the pressure volume relationship in rabbit foetal lung
Presented at C.F.B.S. Meetings in Hamilton, June 25, 1974
164. RADEGRAN, K.:
Circulatory and respiratory effects of induced platelet aggregation. An experimental study in dogs
Acta chir. scand. (Suppl. 420) 1971
165. RADEGRAN, K., P.O. OLSSON, C. McASLAN, J. SWEDENBORG und O. NORLANDER:
Der Einfluß von induzierter Thrombozytenaggregation und intravaskulärer Koagulation auf Atmung und Kreislauf
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung
Herausgegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973 Seite 302
166. RATLIFF, N.B., J.W. WILSON, D.B. HACKEL and A.M. MARTIN:
The lung in hemorrhagic shock
II. Observations on alveolar and vascular ultrastructure
Amer. J. Path. 58/2 : 353 (1970)
167. RATLIFF, N.B., J.W. WILSON, E. MIKAT, D.B. HACKEL, T.C. GRAHAM:
The lung in hemorrhagic shock
IV. The role of neutrophilic polymorphnuclear leukocytes
Amer. J. Path. 65 : 325 (1971)
168. REMMELE, W. und D. LOEW:
Pathophysiologie der Thrombozyten im Schock
Klin. Wschr. 50 : 3 (1973)

169. RIEDE, U.N., Ch. MITTERMAYER:
Pathologisch-anatomische Untersuchungen der Schock-
lunge: I. Diagnostik und Abgrenzung der Frühstadien
In: Akutes progressives Lungenversagen
Herausgegeben von O. Mayrhofer-Krammel, G. Schlag und
H. Stoeckel
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979 Seite 16
170. RITTMANN, W.W. und U.F. GRUBER:
Die pathophysiologischen Veränderungen der Lunge im
Schock
Langenbecks Arch. klin. Chir. 329 : 640 (1971)
171. ROSEN, H.J.:
Shocklung: Fact or fancy
Surg. Clin. N. Amer. 55/3 : 613 (1975)
172. RUDOLPH, A.M. and S. YUAN:
Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and
 H^+ -ion concentration changes
J. clin. Invest. 45/3 : 399 (1966)
173. RUTHERFORD, R.B., R. LEE WEST and R.M. HARDAWAY III
Coagulation changes during experimental hemorrhagic
shock (Clotting activity, contribution of splanchnic-
circulation and acidosis as controlled by THAM)
Ann. Surg. 2 : 203 (1966)
174. SACKS, T., Ch. F. MOLDOW, P.R. CRADDOCK, T.K. BOWERS:
Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by
complement-stimulated granulocytes
An in vitro model of immune vascular damage
J. Clin. Invest. 61 : 1161 (1978)
175. SALDEEN, T.:
The microembolism Syndrome
In: Akutes progressives Lungenversagen
Herausgegeben von O. Mayrhofer-Krammel, G. Schlag
und H. Stoeckel
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979, Seite 92

176. SANDRITTER, W.:
Zur pathologischen Anatomie des Schocks (Editorial)
Klin. Wo. 51 : 1 (1973)
177. SALIN, M.L. and J.M. McCORD:
Superoxide dismutase in polymorphonuclear leucocytes
J. Clin. Invest. 54 : 1005 (1974)
178. SALIN, M.L. and J.M. McCORD:
Free radicals and inflammation
Protection of phagocytosing leucocytes by superoxide
dismutase
J. Clin. Invest. 56 : 1319 (1975)
179. SCHLEGEL, R. und H. WOLF:
Das Verhalten der Sauerstoffaufnahme im hämorrhagischen
Schock beim wachen Kaninchen nach Volumenersatz mit
zwei Gelatinepräparaten (Gelifundol) unterschiedlichen
Molekulargewichts und unter Volumenersatz bei gleich-
zeitiger fibrinolytischer Therapie mit Plasmin
Dissertation Gießen (1972)
180. SCHMIDT, W. und G. THEWS:
Diffusionsstörungen
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. Heraus-
gegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973 Seite 159
181. SCHNABEL, K.H. und V. SCHULZ:
Das pulmonale Interstitium in seiner physiologischen
und pathophysiologischen Bedeutung
Praxis 61 : 373 (1972)
182. SCHORMÜLLER, J.:
Handbuch der Lebensmittelchemie. I. Die Bestandteile
der Lebensmittel. Herausgegeben von L. Acker et. al.
Springer-Verlag 1965

183. SCHULZ, V., K.H. SCHNABEL und W. SCHMIDT:
Untersuchungen zum pulmonalen Gasaustausch in der
akuten Schockphase und nach Übergang in eine
Schocklunge
Klin. Wschr. 52 : 624 (1974)
184. SCHULZ, V. und K.H. SCHNABEL:
Die Schocklunge: Pathogenetische Vorstellungen und
therapeutische Möglichkeiten
Internist 16 : 82 (1975)
185. SCHWARTZ, M.L., W.F. NORTHRUP, D.M. NICOLOFF and E.W.
HUMPHREY:
The effect of steroids on adaptation to atelectatic
shunting
J. thorac. cardiovasc. Surg. 68/5 : 882 (1974)
186. SILOVE, E.D. and R.F. GROVER:
Effects of alpha-adrenergic blockade and tissues
depletion on pulmonary vascular response to hypoxia
J. clin. Invest. 47 : 274 (1968)
187. SILOVE, E.D., T. INOUE and R.F. GROVER:
Comparison of hypoxia, pH and sympathicomimetic drugs
on livine pulmonary vasculature
J. appl. Physiol. 24 : 355 (1968)
188. SINGER, D., P.W. SALTZMANN, C. RIVERA-ESTRADA, R. PICK
and L.N. KATZ:
Hemodynamic alterations following miliary pulmonary
embolisation in relation to the pathogenesis of conse-
quent diffuse edema
Amer. J. Physiol. 191/3 : 437 (1957)
189. SINGER, D., C. HESSER, R. PICK and L.N. KATZ:
Diffuse bilateral pulmonary edema associated with
unilobar miliary pulmonary embolisation in the dog
Circ. Res. 6 : 4 (1958)

190. SINHA, A.K.:
Oxygen uptake and release by red cells, capillary walls and plasma layer
Ph. D. Dissertation, University of California, San Francisco
Medial Center, San Francisco 1969
191. SPATH, J.A., R.J. GORCZYNSKI and A.M. LEFER:
Possible mechanisms of the beneficial action of glucocorticosteroids in circulatory shock
Surg. Gynec. Obstet. 137 : 597 (1973)
192. STEINER, M. and J. ANATASI:
Vitamin E an inhibitor of the platelet release reaction
J. clin. Invest. 57 : 732 (1976)
193. STROUD, R.C. and H. RAHN:
Effect of O_2 - and CO_2 tensions upon resistance of pulmonary blood vessels
Amer. J. Physiol. 172 : 211 (1953)
194. SUGG, W.L., W.D. CRAVER, W.R. WEBB and R.R. ECKER:
Pressure changes in the dog lung secondary to hemorrhagic shock: Protective effect of pulmonary reimplantation
Ann. Surg. 169 : 592 (1969)
195. SWANK, R.L.:
Adhesiveness of platelets and leukocytes during acute exsanguination
Amer. J. Physiol. 202/2 : 261 (1962)
196. SZIDON, J.P., G.G. PIETRA and A.P. FISHMAN:
The alveolar-capillary membrane and pulmonary edema
N. Eng. J. Med. 286/22 : 1200
197. TAPPEL, A.L.:
Lipid peroxidation damage to cell components
Fed. Proc. 32/8 : 1870 (1973)

198. TECKLENBERG, P.L., E.M. MULLIN, E.B. STINSON, A.G.
MORROW and BETHESDA:
The effects of massive doses of methylprednisolone
on myocardial contractility and peripheral vascular
resistance
Amer. Heart J. 85/2 : 216 (1973)
199. TEPLITZ, C.:
The ultrastructural basis for pulmonary pathophysio-
logy following trauma. Pathogenesis of pulmonary
edema
J. Trauma 8/5 : 700 (1968)
200. THIMME, W., W. DISSMANN, H.J. BUSCHMANN, J. DANGS, R.
EISELE and B. RAMDOHR:
Pathophysiologie des Kreislaufes und der Atmung bei
bedrohlichen Infektionen (septischer Schock)
Klin. Wschr. 50 : 674 (1972)
201. THOMAS, H.v., P.K. MUELLER and R.L. LYMAN:
Lipoperoxidation of lung lipids in rats exposed to
nitrogen dioxide
Science 159 : 532 (1968)
202. TOOLEY, W., R. GARDNER, N. THUNG and F. FINLEY:
Factors affecting the tension of lung extracts
Fed. Proc. 20 : 428 (1961)
203. VEITH, F.J., J.W.C. HAGSTROM, A. PANOSSIAN, S.L. NEHLSSEN
and J.W. WILSON:
Pulmonary microcirculatory response to shock, trans-
fusion and pump oxygenation procedures: A. unified
mechanism, underlying pulmonary damage
Surg. 64 : 95 (1968)
- 204a. VERAGUT, U., W. SIEGENTHALER und U.F. GRUBER:
Schock in: Klinische Pathophysiologie. Herausge-
geben von W. Siegenthaler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976 Seite 640

204. VILES, P.H. and J.T. SHEPHERD:
Relationship between pH, pO_2 and pCO_2 on the pulmonary vascular bed of the cat
Amer. J. Physiol. 215 : 1170 (1967)
205. VITOLO, E., E. GOLA, F. VALENTINI:
Studies on the physiopathology of experimental pulmonary embolism. 1. Pulmonary and systemic hemodynamics
Amer. Heart. J. 69 : 338 (1965)
206. VOGEL, W., F.WALTER, C. MITTERMAYER, D. BÖTTCHER, W.E. ZIMMERMANN und H. BIRZLE:
Pulmonale Mikrothrombosierung bei Hyperkoagulabilität
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. Herausgegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973. Seite 289.
207. VOGEL, W.:
Die Bedeutung der disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Lungenstrombahn für die postoperative und posttraumatische Insuffizienz
Chirurg 45 : 115 (1974)
208. VOSS, H., K. ALTUG, C.A. SARAVIS, M.F. MACNICOL and G.H.A. CLOWES, Jr.:
The nature and source of factors causing pneumonitis in severe sepsis or trauma
Surg. Forum 22 : 27 (1971)
209. WANG, N.S., R.V. KOTAS, M.E. AVERY and W.M. THURLBECK:
Accelerated appearance of osmiophilic bodies in fetal lungs following steroid injection
J. appl. Physiol. 30/3 : 362 (1971)
210. WEBB, R.W., S.D. WAX, K. KUSAJIMA and T.M. KAMIYAMA:
Microscopic studies of the pulmonary circulation in situ
Surg. Clin. N. Amer. 54/3 : 1067 (1974)

211. WEBER, F. und H. WEISER:
Vitamin E Bedarf
in: Tocopherole. Vorträge des 12. Symposiums in
Mainz. Leitung: K. Lang. Darmstadt, Steinkopf 1967
VIII. Seite 137
212. WEIBEL, E.R.:
Die Blutgefäßanastomosen in der menschlichen Lunge
Z. Zellforsch. 50 : 653 (1959)
213. WEIBEL, E.R.:
Morphometry of the human lung
Springer Verlag, Berlin 1963
214. WEIBEL, E.R.:
Toxische Auswirkungen erhöhter Sauerstoffspannung
auf die Lunge
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung
Herausgegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973. Seite 214.
215. WEISS, St. J., P.K. RUSTAGI and A.F. LOBUGLIO:
Human granulocyte generation of hydroxyl radicals
J. Experim. Med. 147 : 316 (1978)
216. WEST, J.B.:
Ventilation/blood flow and gas exchange
2nd ed., Blackwell Scientific Publication, Oxford
1970
217. WHITAKER, A.N. and D.G. Mc.KAY:
Induction of hypotension in rhesus monkeys and
rabbits by intravenous thrombin infusion
Lab. Invest. 20/1 : 79 (1969)
218. WHITE, M.K., D. SHEPRO and H.B. HECHTMAN:
Pulmonary function and platelet-lung interaction
J. appl. Physiol. 34 : 5 (1973)
219. WICHERT, v.P. und F.V. KOHL:
Die Wirkung von Bromhexine auf den Phospholipid-
gehalt der Kaninchenlunge
Pneumonologie 144/4 : 323 (1971)

220. WICHERT, v.P., A. WILKE, H.v. SCHUCKMANN:
Untersuchung des Phospholipidstoffwechsels glasstaub-
embolisierter Kaninchenlungen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80 : 911 (1974)
221. WILLIAMS, R.A., R.A. RHOADES and W.S. ADAMS:
The response of lung tissue and surfactant to nitro-
gene dioxide exposure
Arch. intern. Med. 128 : 101 (1971)
222. WILLWERTH, B.M., F.A. CRAWFORD, W.G. YOUNG and W.C.
SEALY:
The role of functional demand on the development of
pulmonary lesions during hemorrhagic shock
J. thorac. cardiovasc. Surg. 54 : 658 (1967)
223. WILSON, J.W., N.B. RATLIFF and E.B. HACKEL:
The lung in hemorrhagic shock I. In vivo observations
of pulmonary microcirculation in cats
Amer. J. Patholog. 58/7 : 337 (1970)
224. WILSON, J.W.:
Treatment or prevention of pulmonary cellular damage
with pharmacologic doses of corticosteroids
Surg. Gynec. Obstet. 134 : 675 (1972)
225. WILSON, R.F. and R. KROME:
Factors affecting prognosis in clinical shock
Ann. Surg. 169 : 93 (1969)
226. WILSON, R.F., P.A. LARNED, J.J. CORR, E.J. SARVER
and D.M. BARRET:
Physiologic shunting in the lung in critically ill
or injured patients
J. Surg. Res. 10 : 571 (1970)
- 227a. WISKER, E.:
Gewichtsverhalten, Hämolyse, Tocopherolkonzentration
in Serum/Leber und Enzymaktivitäten in Abhängigkeit
von der Zufuhr an mehrfach ungesättigten Fettsäuren
und Tocopherol mit dem Futter beim Meerschweinchen
Inaugural Dissertation Gießen, 1976

227. WOLF, H. und H. NEUHOF:
Die sogenannte Schocklunge bei akuter Verbrühung
Med. Welt 26 : 1775 (1975)
228. WOLF, H. and H. NEUHOF:
The role of microembolism on the genesis of shocklung
Curr. Top. crit. Care Med., vol 3 pp 2-8
229. WOLFF, G., J. HASSE, B. CLAUDI, K. RIEDL und E. GRÄDEL:
Erhöhter intrapulmonaler Rechts-links-Shunt unter
sauerstoffreicher Dauerbeatmung bei tiefem Herz-
minutenvolumen
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. Heraus-
gegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973 Seite 122
230. ZIMMERMANN, W.E., F. WALTER, W. VOGEL und C. MITTER-
MAYER:
Funktionell-klinische Untersuchung der Lunge im Schock
Langenbecks Arch. klin. Chir. 329 : 671 (1971)
Karger, Basel 1977
231. ZIMMERMANN, W.E., C. MITTERMAYER, W. VOGEL, H. BIRZLE,
M. HIRSCHAUER und D. BÖTTCHER:
Die Auswirkungen der pulmonalen Fettembolie auf
die Lungenfunktion
in: Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. Heraus-
gegeben von K. Wiemers und K.L. Scholler. Georg
Thieme Verlag Stuttgart 1973. Seite 265.

Lebenslauf

Am 11. Oktober 1953 wurde ich als dritter Sohn des Milchkontrollassistenten und Landwirts Klemens Suttorp und seiner Ehefrau Anna Suttorp, geb. Hattebuer in Lüdinghausen/ Westfalen geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule Elvert, anschließend ging ich in das altsprachliche Gymnasium Canisianum in Lüdinghausen, welches ich im Mai 1972 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Zum Wintersemester 1972/73 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster. Nach der ärztlichen Vorprüfung und dem ersten Teil der ärztlichen Prüfung setzte ich ab dem Wintersemester 1975/76 mein Studium an der Justus Liebig Universität in Gießen fort. Hier schloß ich im Mai 1979 den letzten Teil des Medizinischen Staatsexamens ab.

Vom Juli 1979 bis Juni 1980 arbeitete ich als Assistenzarzt in der medizinischen Klinik des Zentralkrankenhauses Reinkenheide in Bremerhaven.

Seit dem 1.7.1980 bin ich wissenschaftlich tätig am Department of Physiology and Internal Medicine der Stanford-Universität in Kalifornien.

Danksagung

Herrn Dr. H. Wolf danke ich für die Überlassung des Themas. Sowohl er als auch Herr Professor Dr. H. Neuhof gaben praktische Hilfestellung und Gelegenheit zu zahlreichen anregenden Diskussionen.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. C. Mittermayer (Pathologisches Institut der Universität Freiburg) für die Beurteilung der histologischen Präparate.

Für die technische Hilfe bei der Versuchsausführung danke ich Frau M. Krolak und Herrn H. Michnac.

